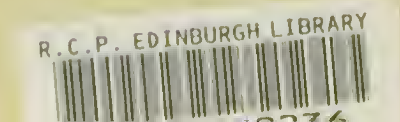
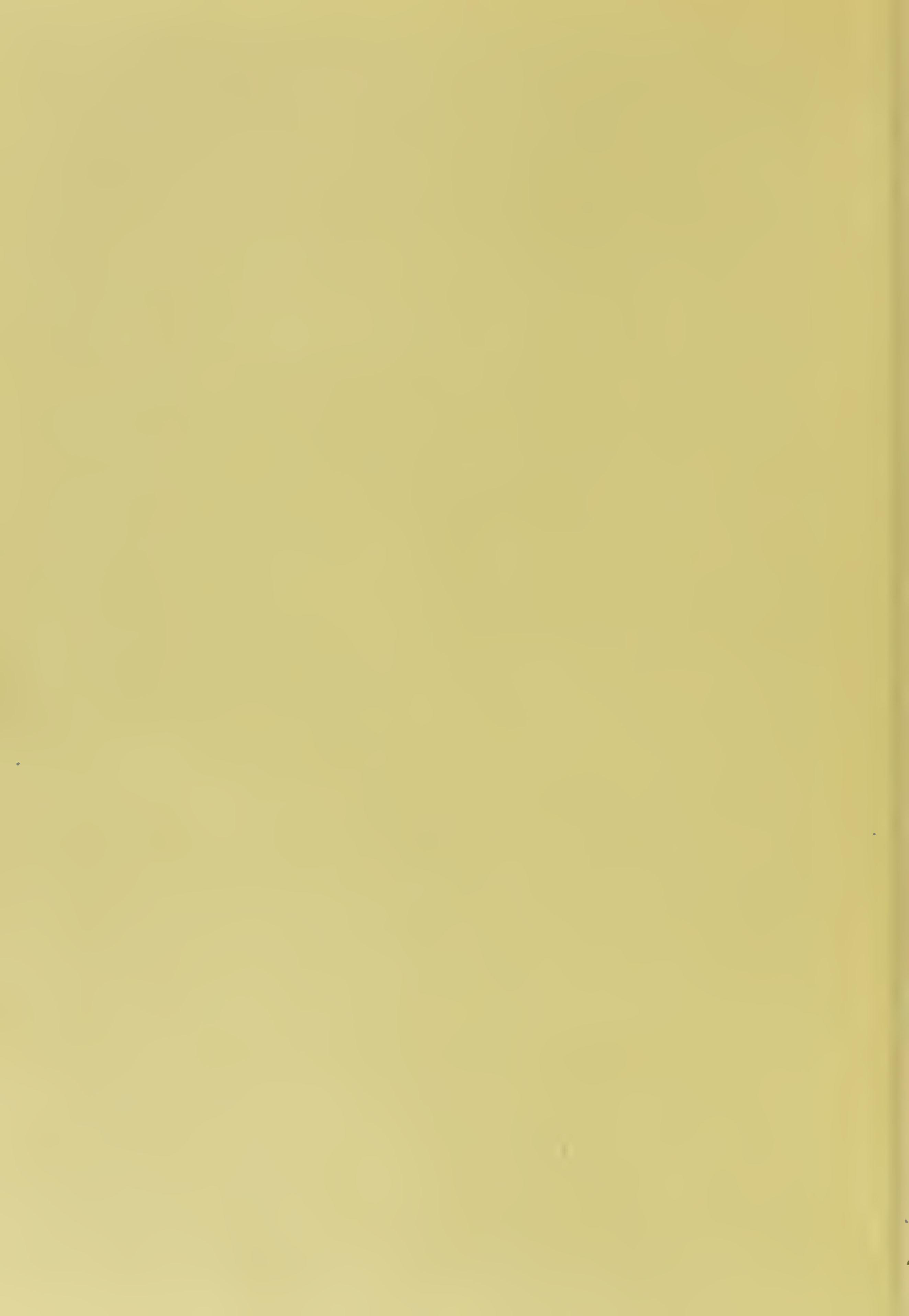



LIBRARY OF THE ROYAL COLLEGE OF PHYSICIANS EDINBURGH
non sunt esse certa


R.C.P. EDINBURGH LIBRARY



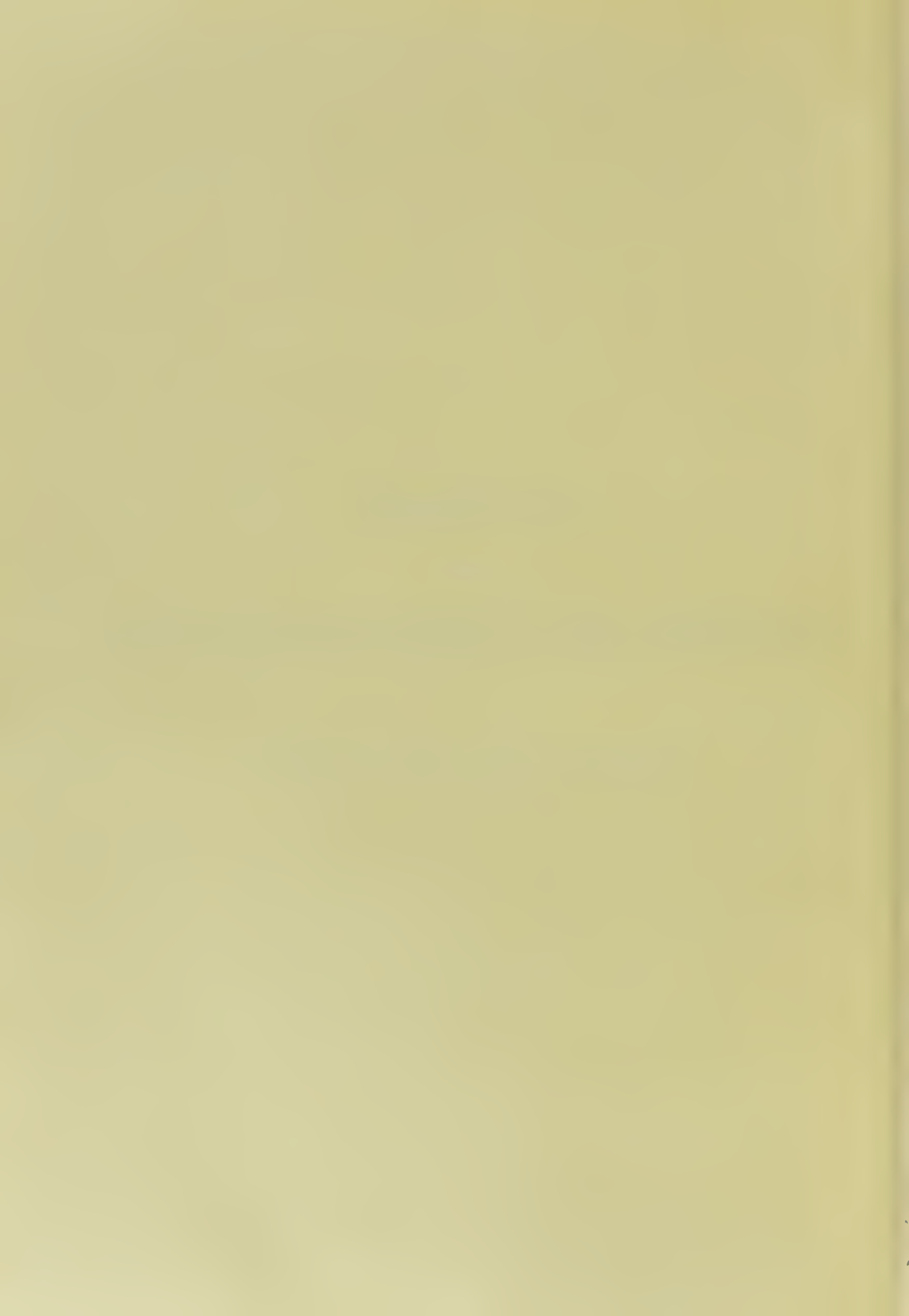


VORLESUNGEN

ÜBER

KLINISCHE HAEMATOLOGIE

ZWEITER TEIL, ERSTE HÄLFTE



VORLESUNGEN

ÜBER

KLINISCHE HAEMATOLOGIE

VON

DR. WILHELM TÜRK

PRIVATDOZENTEN FÜR INNERE MEDIZIN AN DER UNIVERSITÄT, K. K. PRIMARARZT UND VORSTAND DER II. MEDIZINISCHEN ABTEILUNG AM KAISER-FRANZ-JOSEF-SPITALE IN WIEN

ZWEITER TEIL. ERSTE HÄLFTE:

ERGÄNZUNGEN ZUM ERSTEN TEILE. — PHYSIOLOGIE UND PATHOLOGIE DER BLUTBILDUNG. — BIOLOGIE UND FUNKTIONEN DER ZELLEN DES BLUTES. — LEUKOZYTÄRE REAKTIONEN UND ENTZÜNDUNGSLEHRE. — DAS BLUTBILD UNTER PHYSIOLOGISCHEN VERHÄLTNISSEN



WIEN UND LEIPZIG
WILHELM BRAUMÜLLER
K. U. K. HOF- UND UNIVERSITÄTS-BUCHHÄNDLER
1912

DRUCK VON L. HERRMANSTORFER IN TRIEST.

SEINEM VEREHRTEN LEHRER

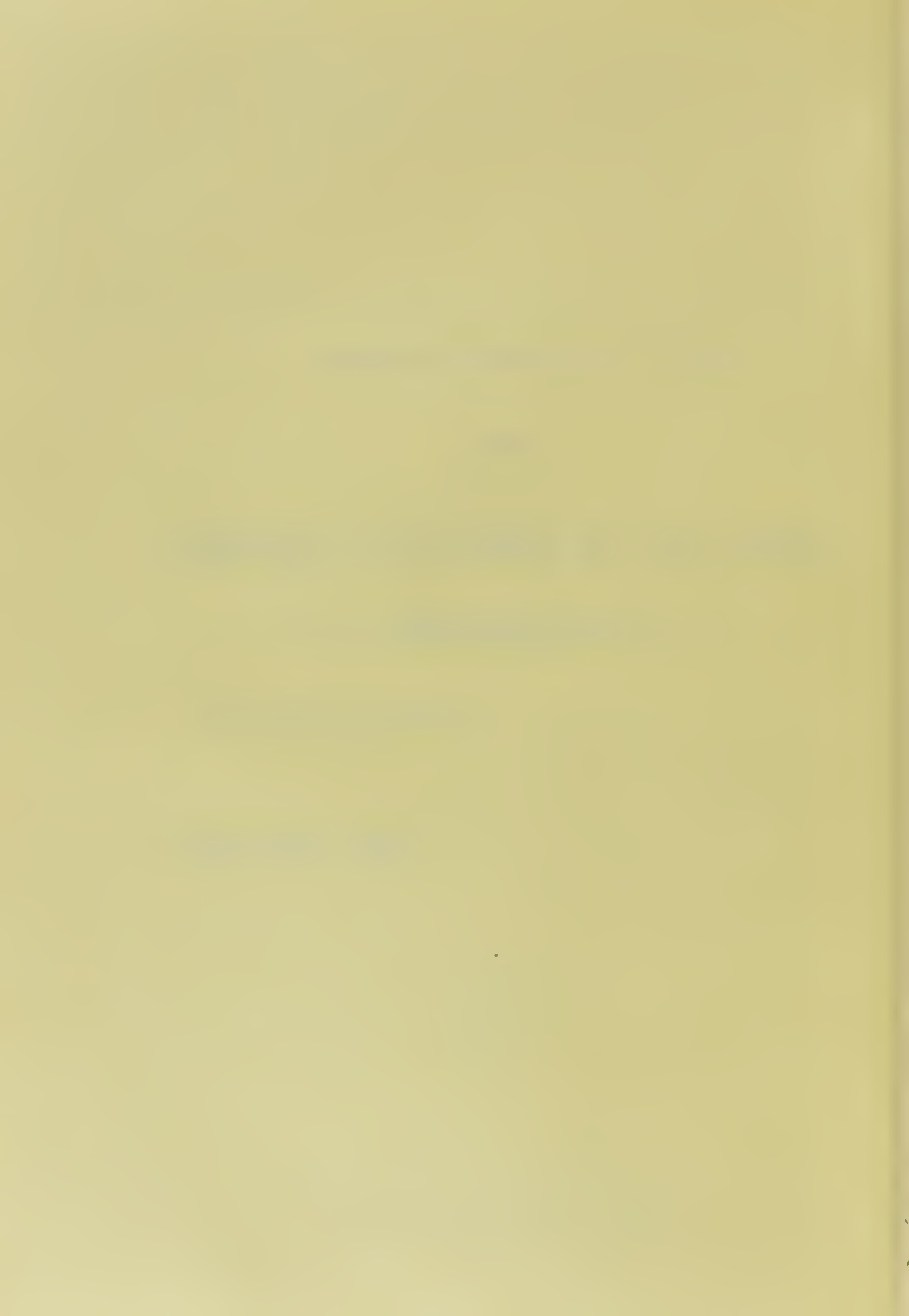
HERRN

HOFRAT PROF. DR. EDMUND VON NEUSSER

WIDMET DIESES BUCH

IN TREUER DANKBARKEIT

DER VERFASSER



Vorwort zum II. Teile

Die im Vorworte zum 1. Teile enthaltene Zusage, daß der 2. Teil im nächsten Herbste oder Winter erscheinen werde, habe ich nicht einzuhalten vermocht. Die Gründe hiefür sind mehrfacher Art. Zunächst waren meine äußeren Verhältnisse, welche sich gerade damals mit meinem Scheiden von der Klinik Neusser von Grund auf änderten, waren die vielfachen neuen Aufgaben, welche an mich herantraten, mächtiger als mein anfänglich ja guter Wille zur unmittelbaren Fortsetzung der Arbeit. Als ich aber dann dazu kam, mir den Plan für die weitere Arbeit zu überdenken, gesellten sich auch in sachlicher Hinsicht neue Hindernisse dazu. Es war von Anfang an mein Traum gewesen, einmal eine Klinik der Blutkrankheiten zu schreiben. Aber das erschien mir gewissermaßen als eine Lebensaufgabe, das sollte ein Werk werden, welches den Niederschlag, das Endergebnis langjähriger reicher Erfahrungen und gereiften Urteils darstellen müßte. Und an ein solches Werk mochte ich mich damals noch nicht wagen. Auch war gerade eine neue Epoche in der histologischen Erforschung der Blutbildungsorgane angebrochen und es ging schon deswegen nicht an, gerade zu solcher Zeit ein doch einigermaßen als abschließend zu betrachtendes Werk zu schreiben.

So blieben mir denn zwei Wege offen: entweder eine morphologische Haematologie zu schreiben — das hätte ich ja sogleich zu tun vermocht, oder aber die Weiterführung des Buches noch hinauszuschieben, bis alle Grundlagen für die größere Aufgabe gegeben wären. Die erstere Art aber verhieß mir keine volle Befriedigung, auch schien mir der erste Teil des Buches hiefür zu breit angelegt; und so entschloß ich mich denn, trotz allen Drängens durch den Verlag, zur zweiten Art der Weiterführung meiner «Vorlesungen».

Heute kann ich wohl sagen, daß ich diesen Entschluß, obwohl bis zu seiner jetzt vorliegenden Ausführung beinahe 8 Jahre ins Land gegangen sind, nicht zu bereuen vermag. Es sind inzwischen mehrere und gute neue Bücher über das Gebiet der morphologischen Haematologie erschienen — so das Buch von N a e g e l i, der Atlas von S c h l e i p und jener von P a p p e n h e i m, neue Auflagen von G r a w i t z s Lehrbuch und gerade jetzt wieder ein allerneuestes Buch von P a p p e n h e i m. Doch von allen diesen bedeutet nur das Lehrbuch von G r a w i t z in seiner letzten Auflage wirklich den Versuch einer K l i n i k der Blutkrankheiten in ähnlicher Art, wie ich mir sie vorstelle. Aber es ist e i n e Anschauungsweise, die darin vertreten wird, und dadurch wird die Darstellung einer zweiten Anschauungsweise nicht überflüssig. Ich darf also wohl an die Daseinsberechtigung meines Buches auch weiterhin glauben.

Außer der schweren Geduldprobe, welche durch mein Vorgehen den immerhin zahlreichen Freunden des ersten Teiles meiner «Vorlesungen» zugemutet wurde, muß ich ihnen aber jetzt noch eine ebenfalls ganz gründliche Enttäuschung bereiten: der zweite Teil, welcher seit dem 15. August 1911 im Stenogramm fertig vor mir liegt, wird in zwei Hälften erscheinen, da er für e i n e n Band zu umfangreich geraten ist, und außerdem ist er auch nicht der letzte; es wird noch ein dritter Teil folgen. Ich mußte bei dem Riesenumfange der Arbeit zu dieser Teilung schreiten, wollte ich nicht die Übersicht verlieren und sollte auch die Kraft der Darstellung nicht schließlich erlahmen.

Der bisher vollendete zweite Teil der Vorlesungen umfaßt zunächst Ergänzungen und Nachträge zum ersten Teile, welche mir unerläßlich erschienen, um diesen letzteren in technischer Hinsicht den heutigen Gepflogenheiten anzupassen und wieder völlig auf moderne Höhe zu bringen. Dann erst folgt eine Darstellung der normalen und pathologischen Physiologie der Blutbildung, einige Kapitel über Biologie und Funktionen der zelligen Elemente des Blutes, über leukozytäre Reaktionen und die Entzündungslehre, weiterhin eine zusammenfassende Darstellung des klinischen Blutbildes unter allen in Betracht kommenden physiologischen Verhältnissen. Diese mehr allgemeinen, aber für die spezielle Klinik des Blutes als Grundlage unentbehrlichen Kapitel sind in der ersten, kleineren Hälfte des zweiten Teiles zusammengefaßt und erscheinen

zunächst gesondert; mit dem ersten Teile vereinigt bilden sie gewissermaßen einen dann auch inhaltlich abgeschlossenen ersten Band des ganzen Werkes.

Aber während diese erste Hälfte des zweiten Teiles ausgegeben wird, ist die annähernd doppelt so umfangreiche zweite Hälfte bereits unter der Presse. Diese ist als zweiter Band des ganzen Werkes gedacht und enthält die gesamte Klinik und Pathologie der anaemischen Zustände sowie zum Schlusse eine Besprechung der Polyzythaemien — also gewissermaßen die Pathologie des erythroblastischen Apparates.

Dem dritten Teile, welcher noch nicht geschrieben ist, sind die Leukaemien und die ihnen verwandten und zugehörigen Krankheitszustände vorbehalten, ebenso die spezielle Besprechung der leukozytären Reaktionen bei den verschiedensten, insbesondere den infektiösen Erkrankungen; er soll also eine Pathologie der leukoblastischen Apparate darstellen. Dieser Teil soll sofort nach Erscheinen des zweiten in Angriff genommen werden und dürfte wohl, da ein kaum übersehbares Beobachtungsmaterial für ihn bereits aufgestapelt ist, ein volles Jahr zu seiner Ausarbeitung erfordern.

Übrigens ist ein sehr wesentlicher Bestandteil dieses dritten Bandes im Originale bereits seit drei Jahren fertiggestellt: die färbigen Tafeln, welche, vorläufig 30 an der Zahl, von Jänner 1906 bis Ende 1908 nach meiner Angabe und unter meiner ständigen Aufsicht von Künstlerhand hergestellt wurden. — Es wurde auch bereits mit der Reproduktion dieser Tafeln begonnen, so daß von ihrer Seite keine Verzögerung im Erscheinen des dritten Teiles zu befürchten ist. Wohl aber erschien es mir und dem Verlage unmöglich, die eine Einheit für sich bildenden Tafeln, welchen ja auch ein gesonderter erläuternder Text beigegeben sein wird, in zwei Teile zu trennen und sie teilweise schon dem zweiten Teile der «Vorlesungen» beizugeben. Ich muß deshalb bitten, mir das vorläufige Nichterscheinen dieses zuerst fertiggestellten Teiles der ganzen Arbeit nicht übelzunehmen; ich hoffe dann später durch die Güte der Bilder und durch Ergänzungen, welche ich noch anbringen möchte, für die viele geforderte Geduld entschädigen zu können.

Und nun muß ich aber doch noch einiges speziell über den unmittelbar vorliegenden zweiten Teil der «Vorlesungen» sagen.

Er ist nicht ganz aus einem Gusse: denn jener Abschnitt, welcher zunächst als erste Hälfte erscheint, stammt im Manuskript aus den Sommern 1909 und 1910 — ich konnte in diesen Jahren beinahe nur die Zeit meines Erholungsurlaubes für die Arbeit nutzbar machen. Ich habe es mir aber angelegen sein lassen, im Spätsommer 1911 die seit Niederschrift der betreffenden Kapitel erschienene Literatur im Manuskripte noch zur Geltung zu bringen, und ich hoffe sonach, daß es mir gelungen sein dürfte, dem Standpunkte der neuesten Forschungen bis Sommer 1911 durchaus gerecht zu werden, ohne daß der Einheitlichkeit der Darstellung Abbruch geschehen wäre. — Bei der Schwierigkeit der gerade hier behandelten Probleme habe ich besonderen Wert auf die größtmögliche Klarheit der Darstellung gelegt — denn ich schreibe ja in erster Linie nicht für Fachgelehrte, sondern für Lernende. Ich habe deshalb mehrfach zu dem Mittel einer zwei-, ja dreimaligen Wiederholung gegriffen, immer in etwas anderer Verbindung und Beleuchtung, und ich hoffe hiedurch namentlich in den Kapiteln über Blutbildung und über die strittigen Zusammenhänge der einzelnen Zellformen alle Unklarheit nach Möglichkeit gebannt zu haben. Mag diese Darstellungsart Fachleuten wohl auch langweilig erscheinen, die Lernenden, meine ich, werden mir darob nicht zürnen.

Die zweite Hälfte des zweiten Teiles ist dann allerdings von Anfang September 1910 bis Mitte August 1911 annähernd in einem Zuge niedergeschrieben, was mir nur durch die Gewährung eines dreimonatlichen «Arbeitsurlaubes» seitens der niederösterreichischen Statthalterei im Frühjahre 1911 ermöglicht wurde.

Diesem Teile der Arbeit hat sich naturgemäß mein Hauptinteresse zugewendet, denn ich bin nicht Nur-Haematologe, sondern haematologisch arbeitender Kliniker und will auch als solcher beurteilt werden. In dieser «Klinik der Anaemien» habe ich alle die vielfachen Beobachtungen und Erfahrungen einer 15 jährigen klinischen und praktischen Betätigung auf diesem Gebiete niedergelegt und ich habe gerade der Darstellung meiner persönlichen Auffassungen und Überzeugungen den größten Nachdruck gegeben, mögen diese Überzeugungen auch zum Teile mit dem, was heute von der Klinik im allgemeinen und von Haematologen im besonderen gelehrt wird, nicht recht in Übereinstimmung sein und manchmal geradezu

ketzerisch anmuten. Die einzelnen Gebiete sind ja allerdings in verschiedener Weise behandelt, je nachdem eben meine eigenen Erfahrungen oder die Angaben der Literatur mehr in den Vordergrund treten; — denn auch auf diesem Gebiete kann einer nicht alles in gleicher Vollständigkeit beobachtet haben.

Mein Grundsatz war es, so zu schreiben, wie ich vorzutragen pflege. Wenn ich auch in manchen Einzelheiten, die mir persönlich ferner liegen, die Arbeiten anderer ausgiebig und ausdrücklich benützte, so habe ich andererseits in jenen Gebieten, auf denen mir die eigenen Erfahrungen reich und maßgebend genug erschienen, sie in erster Linie und oftmals ganz allein zu Worte kommen lassen, so daß nicht nur in der Form, sondern auch im Inhalte das individuelle Gepräge deutlich genug, für manchen Kritiker wohl auch allzu stark zur Geltung kommt. An mehreren Stellen habe ich auch von einer kasuistischen Darlegung eigener Beobachtungen ausgiebig Gebrauch gemacht und oftmals mehr die Tatsachen sprechen lassen als die aus ihnen abgeleiteten Schlüsse. Ich würde also die freundlichen Leser der zweiten Hälfte sehr bitten, den manchmal halbe Vorlesungen füllenden Kleindruck nicht zu überschlagen, sondern ihn für eben so wichtig zu halten wie alles Übrige.

Im besonderen muß ich noch betonen, daß ich mich auch in den monographisch ausgestalteten Kapiteln über Chlorose und über die haemolytischen Anaemien niemals in eine minutiöse Darstellung von Einzelheiten der klinischen Symptomatologie eingelassen habe, sondern immer bestrebt war, nach dem Wesen zu forschen, die Pathogenese des Gesamtkrankheitsbildes und seiner Teilerscheinungen herauszuheben und nur das für die klinische, prognostische und therapeutische Beurteilung der Krankheit Belangreiche besonders zu betonen sowie endlich die innigen Wechselbeziehungen zwischen den grob klinischen Erscheinungen, dem Krankheitsverlaufe und den im Blute speziell sich ergebenden Befunden klarzustellen. Das Blutbild beherrscht nicht die Darstellung, sondern es fügt sich den sonstigen klinischen Erscheinungen als ein gleichwertiger Faktor organisch zu einem Ganzen an — denn so denke ich mir die Darstellung einer Klinik der Blutkrankheiten.

Gewiß ist meine Arbeit mit vielen Mängeln und Fehlern behaftet — aber ich habe doch wenigstens die Meinung, alles,

was in meinen Kräften stand, getan zu haben, um dem heißerstrebten Ziele einigermaßen nahe zu kommen. Und vielleicht gelingt es diesem Bestreben, dem zweiten Teile meiner Vorlesungen trotz der ungebührlichen Verzögerung seines Erscheinens und trotz seines großen Umfanges, die alten Freundschaften, welche der erste Teil sich erworben, aufrecht zu erhalten und zu erneuern und auch noch einige neue dazu zu gewinnen; und vor allem wäre ich stolz, wenn die medizinische Jugend zu sagen vermöchte: Das ist doch wenigstens ein Buch, das man verstehen und aus dem man etwas Ordentliches lernen kann!

Wien, am 30. November 1911.

W. Türk.

□

Inhaltsübersicht

zur 1. Hälfte des II. Teiles (Vorlesungen 15—24).

Seite

15. Vorlesung: Ergänzungen und Nachträge zum I. Teile .. 1
Haemometrie 2. — Blutkörperchenzählung 15. — Färbungen 21. — Die Färbung mit eosinsaurem Methylenblau 23.

16. Vorlesung: Ergänzungen und Nachträge zum I. Teile — Fortsetzung 30
Färbungen nach Romanowsky 30. — Neue Farbstoffmischungen 38. — Postvitale Färbungen 44. — Ultramikroskop und Dunkelfeldbeleuchtung 48. — Viskosimetrie 52. — Blutplasma und Gerinnung 61. — Zellenbenennung 65.

17. Vorlesung: Physiologie und Pathologie der Blutbildung und Blutregeneration 71
Histologische Methoden zur Darstellung der Zellgranula in Organschnitten 73. — Normale Blutbildung im embryonalen und im extrauterinen Leben 82. — Blutzellenbildung beim Menschen und beim Säugetier unter krankhaften Verhältnissen 107.

18. Vorlesung: Physiologie und Pathologie der Blutbildung und Blutregeneration — Fortsetzung..................... 118
Kritische Besprechung der bisher angeführten Untersuchungen und der aus ihnen gezogenen Schlüsse 118. — Ableitung der eigenen Anschauung über Blutbildung aus den bisherigen Forschungsergebnissen 147.

19. Vorlesung: Bemerkungen über Biologie und Funktion der Zellen des Blutes 170
Struktur und Funktion der roten Blutkörperchen 171. — Biologie und Funktion der weißen Blutkörperchen 184.

20. Vorlesung: Biologische leukozytäre Reaktionen. — Neutrophile Leukozytose und Leukopenie 218
Allgemeines über Leukozytose und Leukopenie 218. — Die neutrophile Leukozytose und Leukopenie 225. — Die infektiöse Leukozytose und Leukopenie 228. — Neutrophile Leukozytose und Leukopenie bei anderen Erkrankungen 261.

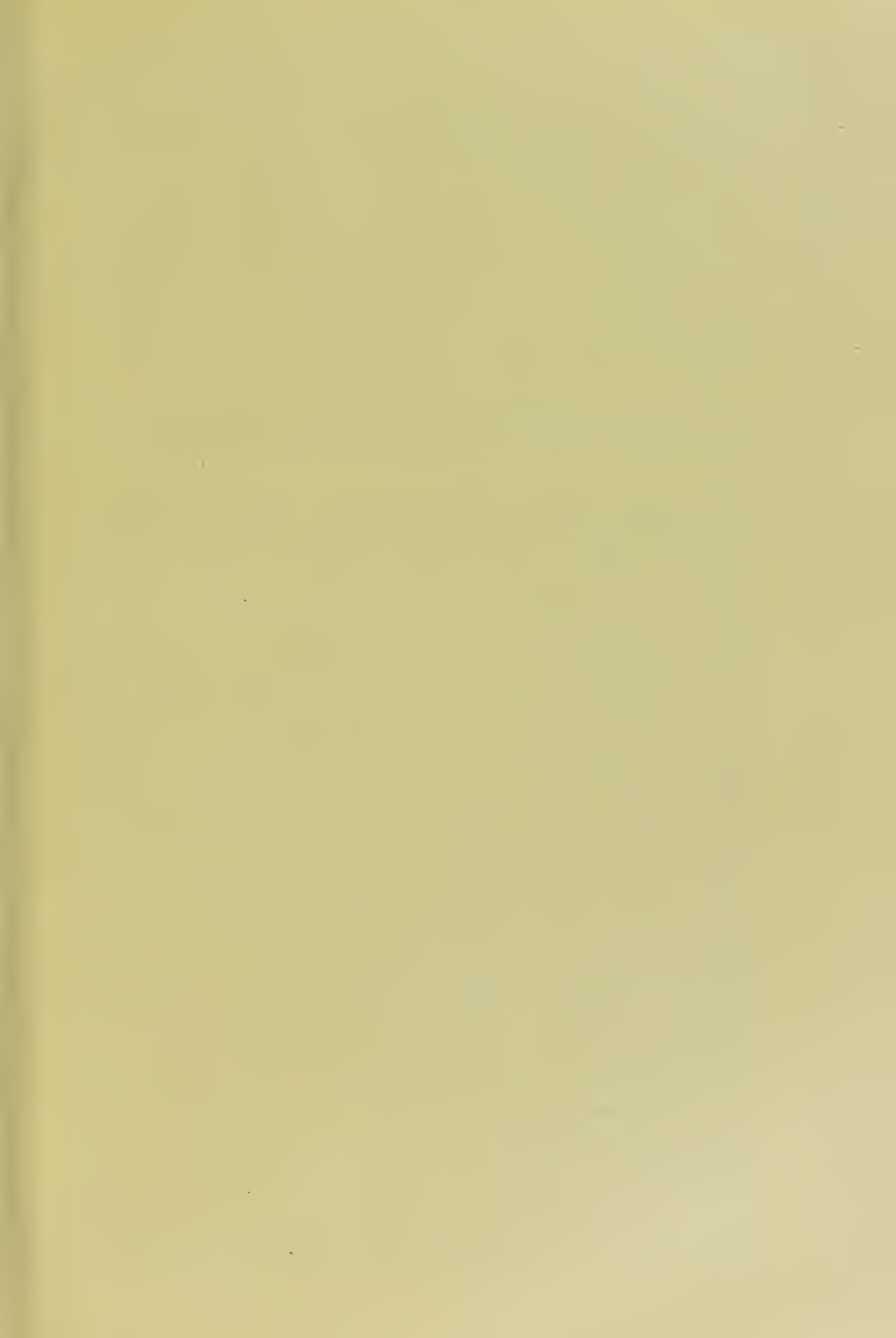
Seite
21. Vorlesung: 270
Eosinophilie und eosinophile Leukozytose 270. — Mastzellenreaktionen 296.

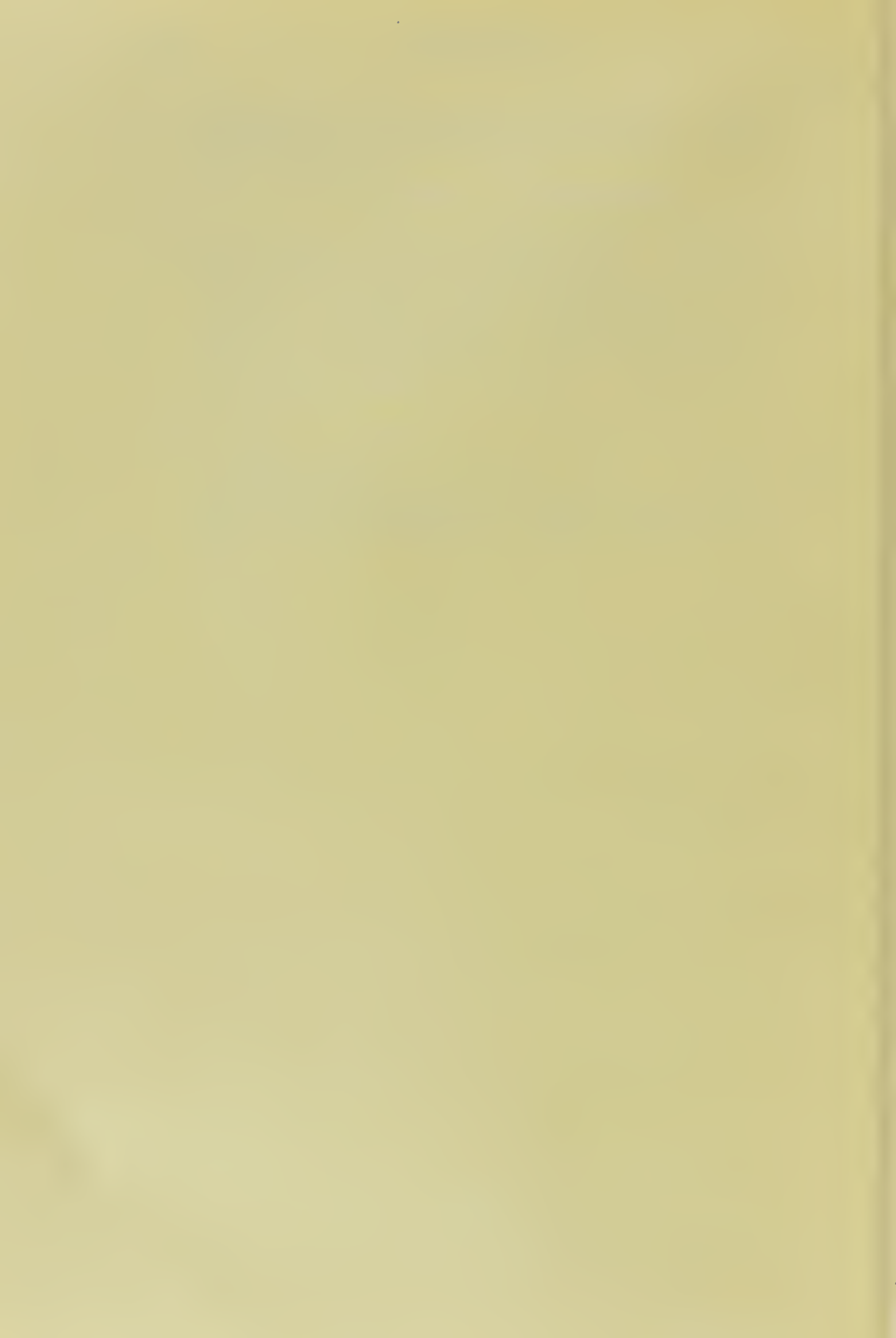
22. Vorlesung: Hypothesen zur Entzündungslehre 312

23. Vorlesung: Das Blut unter physiologischen Verhältnissen 339
Das Blut beim gesunden Erwachsenen 343. — Das Blut im Kindesalter 347. — Das Blut des Neugeborenen 348. — Das Blut im Säuglings- und im späteren Kindesalter 353. Das Blut im Greisenalter 354. — Einfluß von Rasse, Konstitution und Ernährungszustand auf das Blutbild 356. — Die Tagesschwankungen im Blutbilde. Verdauungsleukozytose 357.

24. Vorlesung: Das Blut unter physiologischen Verhältnissen — Fortsetzung 378
Einfluß des Höhenklimas auf das Blut 378. — Geschlechtsunterschiede im Blutbefunde. Einfluß von Menstruation, Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett 392.

□





15. Vorlesung.

(Ergänzungen und Nachträge zum ersten Teile.)

Es ist beinahe 7 Jahre her, meine Herren, daß ich das Vergnügen hatte, vor Ihnen über klinische Haematologie zu sprechen. Unsere Erörterungen betrafen damals nur den kleineren Teil dieses Gebietes, die Grundlagen, auf welchen sich unsere Kenntnisse von den krankhaften Veränderungen des Blutes und der blutbildenden Organe aufbauen; die eigentliche Blutpathologie mußte ich Ihnen schuldig bleiben, und zwar durch den Zwang äußerer Verhältnisse um viele Jahre länger als ich mir ursprünglich vorgenommen hatte. Von 1904 bis 1911 ist aber unendlich vieles auf unserem Gebiete gearbeitet worden und gar manches von dem, was ich Ihnen vor 7 Jahren sagte, ist heute bereits überholt von neuen Forschungsergebnissen, manches andere ist in seiner Deutung umgewertet worden, gar manches allerdings auch, was damals noch hypothetisch und unklar erschien, ist uns heute zur Gewißheit geworden. So glaube ich denn den zweiten Teil meiner Vorträge über klinische Haematologie nicht anders einleiten zu können als damit, daß ich zunächst den ersten Teil einer kurz zusammengefaßten Durchsicht unterziehe und Sie mit den wichtigsten Neuerungen in dem dort behandelten Teile unseres Stoffes bekannt mache. Das soll keine erschöpfende Abhandlung sondern nur eine Ergänzung in allen wesentlichen Punkten sein, welche es dem auf unserem Gebiete Tätigen gestatten soll, den ersten Teil meiner Vorlesungen mit dem auch die neuesten Forschungsergebnisse verarbeitenden zweiten Teile in Einklang zu bringen und so ein Gesamtbild der modernen klinischen Haematologie zu gewinnen.

Haemometrie.

I. Haemometer nach Sahli.

Ich folge also zunächst der Anordnung des Stoffes im ersten Teile der Vorlesungen. Die erste der anzubringenden Ergänzungen betrifft die Haemometrie. Ich hatte es seinerzeit unterlassen, eine damals relativ neue Umgestaltung des Apparates von Gowers durch Sahli zu berücksichtigen, weil ich noch keine eigenen Erfahrungen über diesen Apparat besaß. Seither scheint er sich nun wenigstens in Deutschland eingebürgert zu haben, ich selbst habe viel mit ihm gearbeitet und mir ein eigenes Urteil über ihn gebildet. So möchte ich denn jetzt zunächst diesen «Haemometer nach Prof. Sahli», welcher vom Erzeuger, Optiker F. Büchi & Sohn in Bern zu beziehen ist, in Kürze beschreiben.

a) Prinzip.

Sahli*) beseitigt die wesentlichsten Mängel des alten Gowers im großen und ganzen in sehr glücklicher Weise. Weil es immer etwas Mißliches und Unzuverlässiges ist, Farben miteinander zu vergleichen, welche von verschiedenen Substanzen herstammen und daher nicht vollkommen gleich sein können, und weil eine solche Vergleichung mit annähernd richtigem Ergebnis immer nur bei einer ganz bestimmten Art der Beleuchtung möglich ist, hat Sahli sich zuerst die Aufgabe gestellt, Blut mit Blut bezw. Haemoglobin mit Haemoglobin zu vergleichen. Aus unverändertem Blute, d. h. aus Oxyhaemoglobin läßt sich aber eine dauerhafte Standardlösung nicht erzeugen. Einen hiefür geeigneten Körper fand Sahli in dem salzsauren Haematin, das sich aus dem Oxyhaemoglobin des Blutes in wenigen Minuten bildet, wenn man 1 Teil Blut mit mindestens 10 Teilen einer $^1/_{10}$-Normalsalzsäure versetzt. Es entsteht dann eine braune leicht getrübte Flüssigkeit, welche hernach, ohne ihre Zusammensetzung und ihren Farbenton zu ändern, mit gewöhnlichem Wasser oder mit Glyzerin in beliebigem Grade weiter verdünnt werden kann; dabei wird sie allmählich sehr hell gelbbraun, erscheint nur mehr spurweise getrübt und zeichnet sich durch große Haltbarkeit aus.

b) Beschreibung des Apparates.

Eine derart mit Salzsäure und Glyzerin hergestellte gut haltbare Flussigkeit, welche in ihrer Konzentration einer einprozentigen Losung eines Blutes «von normalem Haemo-

*) Verhandlungen des 20. Kongresses für innere Medizin, Wiesbaden 1902. (Bergmann)

globingehalte» entspricht, bildet nun, in ein zylindrisches Röhrchen von ganz der gleichen Art wie beim alten Gowers eingeschmolzen, die Vergleichsflüssigkeit des neuen Apparates. Eine in das Röhrchen miteingeschmolzene kleine Glasperle hat den Zweck, durch jedesmaliges Mischen vor dem Gebrauch eine vollkommen gleichmäßige Färbung der Vergleichsflüssigkeit zu gewährleisten. Das graduierte Röhrchen, in welches das zu untersuchende Blut gebracht wird, und die 20 mm³ fassende Kapillarpipette zur Abmessung des Blutes sind vollkommen unverändert dem alten Gowers entnommen. Neu aber ist ein aus schwarzem Hartgummi erzeugtes Rahmengestell für die beiden Vergleichsröhrchen, durch welches für die Untersuchung der Eindruck hervorgerufen wird, als ob sich die beiden gefärbten Flüssigkeiten in planparallelen Gefäßen befänden, die aufrechtstehend knapp nebeneinander in eine schwarze Scheidewand eingelassen sind. Die beiden für die Röhrchen bestimmten Schlitze sind nämlich etwas schmäler als die Breite der Röhrchen selbst, derart daß die Randteile der letzteren durch den Rahmen verdeckt sind. Auf der einen Seite, welche bei der Untersuchung der Lichtquelle zuzuwenden ist, trägt der Rahmen eine Milchglasplatte, die für eine gleichmäßig diffuse Belichtung der Vergleichsobjekte sorgt. Sonst ist dem Apparate noch ein Tropfröhrchen und ein verschließbares Glasgefäß zur Aufnahme von einigen cm³ einer $^1/_{10}$-Normalsalzsäure beigegeben.

c) Vornahme der Hb-Bestimmung.

Die Untersuchung geschieht mit diesem höchst einfachen Apparate nach der Originalvorschrift ebenfalls in der einfachsten Weise wie folgt: Bis ungefähr zur Marke 10 wird in das offene zylindrische Vergleichsgefäß mit Hilfe des Tropfröhrchens $^1/_{10}$-Normalsalzsäure eingefüllt. Sodann mißt man in der hiefür bestimmten Kapillarpipette 20mm³ Blut ab und bläst es in die vorbereitete Salzsäure hinein, wobei man nach dem ersten Ausblasen die Pipette noch mehrmals mit der entstandenen Mischung bis zur Marke hinauf vollsaugt und immer wieder sorgfältig in das Vergleichsgefäß ausbläst, um so wirklich die ganze abgemessene Blutmenge zur Untersuchung zu bekommen. Dann verdünnt man unter fortwährendem Mischen die inzwischen braun gewordene Flüssigkeit solange mit gewöhnlichem Wasser, bis sie in ihrer Färbungsstärke möglichst genau mit der Vergleichsflüssigkeit in dem verschlossenen Röhrchen übereinstimmt, und liest schließlich den Skalenteil

ab, welcher genau der Kuppe (dem tiefsten Punkte) des konkaven Oberflächenmeniskus entspricht. Die hier befindliche Zahl gibt direkt den Haemoglobinwert des untersuchten Blutes in Prozenten der mit 100 bezeichneten Norm an. Die Ablesung kann bei Tageslicht ebenso wie bei jeder Art von künstlicher Beleuchtung durchgeführt werden.

Ich möchte nun nach dieser kurzen Erläuterung des Prinzipes noch auf mehrere Einzelheiten der Handhabung, die mir wichtig erscheinen, des näheren eingehen und mir dann auch, meiner unangenehmen Gewohnheit gemäß, einige Worte der Kritik erlauben.

Da wäre zuerst zu erwähnen, daß man es weder mit der Konzentration noch mit der Menge der $^1/_{10}$-Normalsalzsäure sehr genau zu nehmen braucht. Was man unter diesem Namen zu kaufen bekommt genügt, eine Kontrolle ist unnötig. Auch müssen es nicht gerade 10 Teilstriche davon sein, die zur Bestimmung verwendet werden, sondern nur m i n d e s t e n s soviel; ich pflege aus später zu erwähnenden Gründen sogar fast immer, wenn das zu untersuchende Blut nicht besonders haemoglobinarm ist, annähernd 20 und bei sehr haemoglobinreichem Blute sogar 25—30 Teilstriche zu nehmen. Mitunter entsteht in der dünnen Säurelösung eine Schimmelbildung. Soweit ich gesehen habe wird sie nicht stark, wenn aber die Pilzrasen stören, kann man sie leicht durch Filtrieren entfernen. Will man indes von vorneherein ihre Entstehung vermeiden, so mag man S a h l i ' s Vorschlag befolgen und die frische Säurelösung mit etwas Chloroform schütteln; die in Lösung gegangene Chloroformspur verhütet das Schimmeln, ohne sonst zu stören.

Eine gewisse Schwierigkeit hat die rasche und gleichmäßige Durchmischung der durch Wasserzusatz bei der Verdünnung der salzsauren Blutlösung erhaltenen Flüssigkeit, weil das Mischgefäß ein enges tiefes Röhrchen ist. Meiner Erfahrung nach besorgt man die Mischung am besten mit Hilfe der früher zur Blutabmessung verwendeten Kapillarpipette, indem man diese nach geschehenem Wassereintropfen jedesmal wieder bis auf den Boden des Gefäßes in die zu mischende Flüssigkeit einbringt und dann durch sie und die Flüssigkeit mit Vorsicht einen langsamen Luftstrom bläst. In wenigen Augenblicken ist derart eine vollkommen gleichmäßige Mischung erzielt, und die bei etwas stürmischerem

Blasen an der Oberfläche entstandenen Luftbläschen kann man beim Herausheben der Pipette mit deren Spitze sehr leicht zum Verschwinden bringen, indem man nochmals eine Spur von Luft durchbläst und mit der Pipettenspitze ein wenig im Bereiche der Luftbläschen und am Rande des Röhrchens manövriert. Die geringen Spuren der Mischflüssigkeit, welche der Pipette außen anhaften, streift man am Schlusse noch sorgfältig an der Innenwand des Mischgefäßes ab. Dieses Vorgehen, gewissenhaft durchgeführt, gewährleistet einerseits die vollständige Verwendung jeder Spur der abgemessenen Blutmenge und andererseits eine tadellos gleichmäßige Mischung. Um bei der allmählichen Verdünnung der Blutlösung ganz unbeeinflußt vorzugehen, empfiehlt es sich, zunächst das graduierte Mischgefäß so zu drehen, daß die eingeritzte Skale seitlich zu stehen kommt und so durch den vorstehenden Rand des Rahmens verdeckt wird. Erst wenn die vollständige Übereinstimmung der Färbungsstärke in den beiden zu vergleichenden Gefäßen erreicht und durch Kontrolle bei verschieden starker Belichtung gesichert ist, bringt man durch Drehung die Skale wieder in die Mitte des hellen Feldes und liest ab.

Handelt es sich um ein sehr haemoglobinarmes Blut, bei welchem der abzulesende Wert nur 30 oder noch weniger betragen würde, was man ja schon bei der Betrachtung des frischen Bluttropfens annähernd beurteilen kann, so ist ebenso wie beim alten Verfahren nach Gowers die Verwendung der doppelten Blutmenge und spätere Halbierung des abgelesenen Wertes unbedingt zu empfehlen, da die Genauigkeit des Vergleiches bei zu geringer Länge der Flüssigkeitssäule leiden müßte. Ist das Blut außergewöhnlich haemoglobinreich, wie bei Polyzythaemie, dann empfiehlt es sich, zwei offene Röhrchen, die man sich ohnedies zu jedem einzelnen Apparate bestellen sollte, in der Weise zu verwenden, daß man beide mit Salzsäure beschickt und dann von der abgemessenen Blutmenge in jedes Röhrchen annähernd die Hälfte des Blutes einbringt. Dann ist in beiden Röhrchen die genaue Bestimmung durchzuführen und die gefundenen Werte sind zu addieren.

d) Kritik des Apparates.

Und nun ein paar Worte der Kritik.

Von den theoretischen Grundlagen der ganzen Methode kann ich mich vollkommen befriedigt erklären, vorausgesetzt, daß wirklich die als Standardlösung verwendete Flüssigkeit unbegrenzt haltbar ist. Das stimmt allerdings nicht ganz, aber

hievon später. Das Prinzip der Methode ist meines Erachtens das beste, das bisher für einen Apparat zur klinischen Haemoglobinbestimmung Verwendung gefunden hat, und dabei ist die Ausführung des Apparates und die Durchführung der Untersuchung so einfach als nur denkbar: lauter Vorzüge, welche das Verfahren von Sahli bestimmt erscheinen lassen, die vorher gebrauchten zu verdrängen. Aber ein großer Mangel wirft den Apparat wieder weit zurück hinter den von Fleischl-Miescher, der nämlich, daß als Grundlage der Ablesung wieder wie beim alten Gowers und beim alten Fleischl ein «Normalblut» genommen wird und nicht eine ganz bestimmte Haemoglobinmenge. Solange man bei dieser vagen Grundlage der Eichung bleibt, wird an ihr jedes an sich noch so gute Prinzip zuschanden werden — auch das von Sahli. Die Bewertung der Standardlösung Sahli's muß unbedingt in exakterer Weise erfolgen, und dafür gäbe es zwei mögliche Wege. Entweder muß ihr Gehalt an salzsaurem Haematin auf chemischem Wege genau ausgewertet werden, wenn das möglich ist; ich traue mir als Nicht-Chemiker darüber kein Urteil zu. Ist es möglich, und zwar auf einem Wege, welcher hinreichend genau und dabei doch nicht so schwierig und so kostspielig ist, daß er für den gedachten Zweck außer Betracht käme, so wäre als Standardlösung eine Flüssigkeit zu verwenden, welche soviel salzsaures Haematin enthält, als einer 1 %igen Lösung eines 14 Gewichtsprozent Haemoglobin enthaltenden Blutes entspricht. Ich fürchte aber, daß ich da für einen Apparat, der nicht teuer werden soll, zu viel fordere. Und darum möchte ich einen anderen Ausweg vorschlagen.*) Ein gesunder Mensch hat weder konstant 5 Millionen Rote im mm^3 noch 14 g Haemoglobin in 100 cm^3 seines Blutes. Aber auf Grund hundertfältiger Erfahrungen während einer fünfzehnjährigen Tätigkeit auf dem Gebiete der Blutuntersuchung bin ich zu der Überzeugung gekommen, daß das gegenseitige Verhältnis zwischen Erythrozytenzahl und Haemoglobingehalt beim gesunden Menschen ein sehr konstantes ist, wesentlich konstanter als die absoluten Werte beider Größen. Wir können ziemlich sicher sein: Wenn ein gesunder Mensch 5½ Millionen Rote hat, dann hat er auch um ungefähr 10 % Haemoglobin mehr als ein anderer, der nur 5 Millionen Rote aufweist.

*) Siehe Münchner med. Wochenschrift 1907, Nro. 5.

Auf Grund dieser meines Erachtens nicht mehr zu bezweifelnden Erfahrung möchte ich also den Vorschlag machen, in Zukunft jenen Haemoglobingehalt, welcher bei gesunden Menschen, bei vollkommen normalem Verhalten des Blutes einer Erythrozytenzahl von 5 Millionen im mm^3 entspricht, mit der Zahl 100 oder 100% zu bezeichnen; und in Durchführung dieser Anregung empfehle ich dann für den Haemometer von Sahli als Vergleichsflüssigkeit eine 1%ige salzsaure Lösung eines 5 Millionen Erythrozyten enthaltenden normalen Blutes. Dieser Vorschlag läßt sich ganz gewiß, und zwar sehr leicht, in jedem chemisch-mikroskopischen Laboratorium durchführen, und man würde dann ohne wesentliche Erhöhung der Kosten tatsächlich einen auf den korrektesten Grundlagen aufgebauten, für praktische Zwecke durchaus brauchbaren und sogar sehr genau arbeitenden Apparat zur Haemoglobinbestimmung besitzen.

Dieser Abänderungsvorschlag, den ich schon vor 4 Jahren in einer kurzen Veröffentlichung gemacht habe*), der aber von Sahli bisher unberücksichtigt gelassen wurde, beruht nicht auf einer theoretischen Prinzipienreiterei, sondern er entspringt ganz konkreten Erfahrungen. Gleich zu Beginn meiner Untersuchungen mit dem Apparate von Sahli machte ich die Beobachtung, daß die von ihm angezeigten Haemoglobinwerte ganz wesentlich höher waren als jene, welche der Apparat von Fleischl gab, höher sogar als die mit dem Fleischl-Miescher erhaltenen. Ich bekam auch regelmäßig bei der Berechnung des Färbeindex Werte, welche höher lagen als es dem mikroskopischen Bilde in gefärbtem und ungefärbtem Zustande entsprach, und bald hatte ich es herausgebracht, daß einem Werte von 5 Millionen Erythrozyten im normalen Blute Haemoglobinwerte von 120—130% meines Sahli-Apparates entsprachen. Da ein zweiter neuer Apparat um kaum 5% niedrigere Werte angab, kam ich zu der Meinung, daß diese zu hohe Eichung ein gemeinsamer Fehler aller Apparate nach Sahli sei, umsomehr als ich nicht glauben konnte, daß Sahli unter seinem Namen ganz verschieden gearbeitete Apparate in Verkehr bringen lasse. Da wurde ich aber von Erich Meyer und Heineke**),

*) s. o.

**) Münchner med. Wochenschrift 1907, Nro. 7.

deren Untersuchungsergebnisse ich auf Grund meiner Erfahrungen angezweifelt hatte, eines Besseren belehrt: sie erklärten, daß die zahlreichen in München gebrauchten Apparate nach Sahli ganz bedeutende Verschiedenheiten der Eichung aufgewiesen haben, und daß sie selbst für ihre Resultate eine Korrektur in dem von mir verlangten Sinne bereits früher angebracht haben — allerdings, ohne in ihrer betreffenden Arbeit auch nur ein Wort von all dem zu verraten. Da sonstige Mitteilungen über gemachte Korrekturen fehlen, müssen wir alle bis zu Anfang des Jahres 1907 und auch die seither ohne Korrekturvermerk mit dem Sahli'schen Apparate gemachten und veröffentlichten Haemoglobinbestimmungen als unkontrollierbar und unverläßlich bezeichnen. Sahli wurde schließlich, offenbar durch diese Auseinandersetzungen, veranlaßt die Eichung seines Apparates zu ändern; aber er änderte nicht das Prinzip in dem Sinne, wie ich es vorgeschlagen hatte, sondern nur die Konzentration seiner Lösung, welche jetzt bei den verschiedenen Apparaten annähernd konstant und so beschaffen sein soll*), daß im Durchschnitte normale Menschen zwischen 80 und 90% Haemoglobin nach seiner neuen Skala aufweisen, 100% aber nur die kräftigsten jungen Männer, während bei Frauen die Normalzahl bis zu 70% herabgehen kann. Damit mag wohl die Ungleichheit der Eichung, soweit als es leicht möglich ist, behoben sein, aber ihre Grundlage ist um kein Haar besser und vollkommener als vorher. Ich habe mir auch einen solchen neueren Apparat gekauft und durch vergleichende Untersuchungen gefunden, daß bei diesem Apparate ungefähr 75 bis höchstens 80% Haemoglobin einem Werte von 5 Millionen vollkommen normaler Erythrozyten entsprach; die von Sahli zur Eichung herangezogenen gesunden Männer dürften also alle über 5 Millionen, die bezüglich Haemoglobin höchstbewerteten sogar mindestens 6 Millionen Erythrozyten besessen haben, was nicht Wunder nehmen kann, wenn man berücksichtigt, daß Sahli in Bern, einem etwa 550 m über dem Meere gelegenen Orte arbeitet.

e) Kontroll- und Nacheichung Sahli corr.

Soviel geht aus dem bisher Gesagten mit voller Sicherheit hervor, daß der Sahli'sche Apparat weder mit seiner früheren noch mit seiner jetzigen Eichung ohne eine gehörige Korrektur mit den anderen Haemometern verglichen und

*) Siehe sein Lehrbuch. 5. Auflage. 1908

daß seine Werte nicht ohne Korrektur zur Berechnung des Färbeindex herangezogen werden können und dürfen. Die Korrektur aber muß ich so vorzunehmen empfehlen, wie ich sie für meinen Gebrauch durchführe: Mit jedem neuen Apparate sind zunächst vergleichende Untersuchungen mit dem Blute mehrerer vollkommen gesunder Menschen in der Weise durchzuführen, daß immer nebeneinander die Erythrozyten gezählt und womöglich mehrere Haemoglobinbestimmungen gemacht werden. Auf diese Weise wird sich feststellen lassen, welcher Haemometerwert ungefähr der Zahl von 5 Millionen normaler Erythrozyten im mm^3 entspricht, und eine darnach festgesetzte prozentuelle Korrektur wird es ermöglichen, alle gefundenen Haemometerzahlen ohneweiters in «S a h l i corr.» umzuwerten, derart daß 100% «S a h l i corr.» der Zahl von 5 Millionen normaler Erythrozyten im mm^3 annähernd entsprechen. Wenn ich also z. B. finde, daß bei einem Sahli-Apparate der Wert 125 der Zahl von 5 Millionen normaler Erythrozyten entspricht, so muß ich von jeder mit ihm gewonnenen Haemoglobinzahl 20% (1/5) abziehen, um den mit den Resultaten anderer Haemometer vergleichbaren und zur Berechnung des Färbeindex brauchbaren Wert «S a h l i corr.» zu erhalten. Wenn bei einem anderen (neuen) Apparate der Wert 75 oder 80 der Erythrozytenzahl von 5 Millionen entspricht, so muß ich zu jeder mit diesem Apparate gefundenen Zahl 33 1/3% (1/3) oder 25% (1/4) des abgelesenen Wertes hinzufügen, um den Wert «S a h l i corr.» zu bekommen, u. s. w. — Das ist etwas mühsam, aber der einzig korrekte Weg.

Mit Anbringung dieser Korrekturen wären für's erste die grundsätzlichen Bedenken gegen die Verwendung des Sahli'schen Haemometers beseitigt; aber für einen klaglosen Gebrauch des Apparates ist noch die Berücksichtigung einiger anderer Punkte geboten. Zunächst kann ich mich auf Grund einer jetzt beinahe 7jährigen Erfahrung der Meinung, daß die Färbung der Vergleichsflüssigkeit eine unveränderliche sei, nicht anschließen. Im Jahre 1906 noch zeigte mein ursprünglicher Sahli-Apparat nur um etwa 30% zu hoch: aber schon im nächsten Jahre mußte ich mich zu einer neuen Korrektur entschließen, und nach etwa 5jährigem Gebrauche waren seine Werte um 70—80% zu hoch, d. h. einer Erythrozytenzahl von 5 Millionen entsprach jetzt ein Haemoglobinwert von 170—180% dieses alten Apparates. Ich konnte also, da

die Skalenteilung nur bis 140 geht und die höheren Werte nur annähernd abzuschätzen sind, die alte Vergleichsflüssigkeit überhaupt nicht mehr brauchen. Aber auch mein neuer im Herbst 1908 angeschaffter Apparat, der ursprünglich 75—80% als den 5 Millionen normaler Erythrozyten entsprechenden Wert anzeigte, steht jetzt nach 3 Jahren bei ungefähr 95%, wenn auch vor jedesmaligem Gebrauche die Flüssigkeit noch so sorgfältig mit Hilfe der Glasperle durchgemischt wird. Ich bemerke dabei, daß der Apparat selbstverständlich nur zu den Untersuchungen aus dem Etui genommen und dem Tageslichte ausgesetzt, sonst aber stets verschlossen aufbewahrt wird. Und so besitze ich jetzt als Kuriosum in meiner Hand zwei Sahli-Apparate, von denen der eine bei dem gleichen Blute fast peinlich genau den doppelten Haemoglobinwert anzeigt wie der andere. Schlagender kann man wohl nicht dartun, daß ein Sahli ohne Korrektur ein absolut unbrauchbares Instrument ist, und ich möchte die weitere Forderung als gleichfalls unerläßlich anschließen, daß jeder in Gebrauch befindliche Apparat auch nach Ablauf je eines halben Jahres immer wieder einer neuerlichen Korrektur unterzogen werden muß.

f) Zeit der Ablesung.

Nun habe ich noch einige Bemerkungen über Einzelheiten der Untersuchung selbst zu machen. Ich habe mehrmals beobachtet, daß die beim Sahli gemachten Ablesungen ganz merklich verschiedene sind, je nachdem, ob ich schon wenige Minuten nach erfolgter Einführung der kleinen Blutmenge in die abgemessene 1/10-Normalsalzsäure oder erst nach einer Viertelstunde oder gar noch später die Verdünnung mit Wasser und die Ablesung vornahm; bei späterer Ablesung waren die Werte höher als bei frühzeitiger, und zwar im Durchschnitte um etwa 5% des abgelesenen Wertes. Ich kann mir diesen Unterschied nicht anders erklären als damit, daß die vollständige Umwandlung des Oxyhaemoglobins in salzsaures Haematin in der sehr verdünnten Salzsäurelösung nicht mit einemmale vollendet wird. Die Hauptmasse des Farbstoffes wird allerdings schon nach wenigen Augenblicken chemisch verändert, kleine Reste aber dürften, namentlich wenn sehr viel Haemoglobin vorhanden war, erst später der Umwandlung unterliegen. Ich habe mir deshalb eine doppelte Vorsichtsmaßregel zurechtgelegt: erstens nehme ich bei jedem nicht auffällig haemoglobinarmen Blute mehr als 10 Teilstriche

der $^1/_{10}$-Normalsalzsäure, zumeist 20—25 Teilstriche, da ja ein Überschuß von Salzsäure nicht stört, dagegen die möglichst vollständige und möglichst rasche Umwandlung des vorhandenen Haemoglobins gewährleistet. Und zweitens lasse ich immer annähernd eine Stunde verstreichen, ehe ich zur Verdünnung der salzsauren Blutlösung mit Wasser und damit zur Ablesung schreite, oder aber ich korrigiere, wenn ich gezwungen bin gleich abzulesen, den Wert um 5% nach oben.

g) Verbesserungsvorschläge.

Den Schluß der kritischen Erörterungen sollen nun endlich ein paar Aussetzungen an der technischen Ausführung des Apparates selbst bilden. Die Kapillarpipette ist nämlich nach meinem Geschmack nicht mit der wünschenswerten Vollkommenheit ausgestattet. Zunächst läßt manchmal die Spitze der Pipette zu wünschen übrig: Bei zweien meiner Apparate war das Spitzenende zwar verjüngt aber ganz unten einfach eben abgeschliffen, was vollkommen unzulässig ist, weil dadurch die genaue Abmessung der Blutsäule ungemein erschwert wird. Das ist eine einfache Nachlässigkeit bei der Fabrikation, auf die nur hingewiesen zu werden braucht, um sie zu vermeiden; die Pipette muß in eine wirkliche Spitze auslaufen. Weiters vermisse ich an der Pipette sehr schwer eine zweite, eventuell eine dritte Marke, von denen die erstere zur Abmessung von 10 mm³ die letztere für 40 mm³ bestimmt wäre, also zur Abmessung der Hälfte und der doppelten Menge jenes Blutquantums, welches man jetzt ausschließlich für den Sahli'schen Haemometer verwenden muß. Die erstere Marke vor allem erscheint mir notwendig, wenn der Apparat unter allen Umständen verwendbar sein soll, wozu er vermöge seiner sonstigen Beschaffenheit so gut wie kein anderer bestimmt erscheint. Denn es gibt auch Blut mit mehr als 140% Haemoglobin, und zwar gar nicht so selten; da aber die Skala des Apparates nur bis 140 reicht, so sind Ablesungen über diesen Wert hinaus entweder nur mehr schätzungsweise oder gar nicht durchzuführen, es sei denn, daß man sich jenes Kunstgriffes bedient, der oben vorgeschlagen wurde, nämlich der Verteilung des Blutes in zwei Röhrchen. Ist es aber bei einem polyzythaemischen Blute von vorneherein möglich, nur die halbe Blutmenge zur Untersuchung zu verwenden, so werde ich unter allen Umständen mit einem Apparate das Auslangen finden. Wenn technisch leicht möglich, wäre auch für die Abmessung der doppelten Blutmenge (40 mm³) Vorsorge zu

treffen, damit man bei sehr haemoglobinarmem Blute nicht die ganze Prozedur des Abmessens mit einer dazwischen liegenden Reinigung der Pipette zweimal zu machen braucht. Endlich will mir nicht recht einleuchten, warum die Skala im Vergleichsröhrchen just mit 140 abbricht, sie könnte gerade so gut doch mindestens bis 150 geführt werden: wenn gleichzeitig auch die Abmessung von nur 10 m³ Blut in der Pipette ermöglicht wird, würde man dann in der Lage sein, Bestimmungen bis zu 300% zu machen, was für alle Fälle ausreichen wird, selbst wenn der betreffende Apparat um 25% zu hohe Werte zeigen sollte.

Nach den bisher gemachten Erfahrungen erwarte ich zwar nicht, daß meine hier teilweise zum zweitenmale gegebenen und, wie ich glaube, einleuchtend begründeten Anregungen praktisch zur Durchführung gelangen. Das soll mich aber nicht hindern, es hier auszusprechen, daß ein unter Berücksichtigung aller soeben gemachten Vorschläge neuerlich verbesserter Haemometer nach S a h l i in kurzer Zeit alle bisher gebrauchten Instrumente dieser Art aus dem Felde schlagen müßte, weil er in seinen Grundlagen ihnen allen überlegen wäre, weil er sie an Genauigkeit der Resultate überträfe, dabei preiswürdig und sehr einfach zu handhaben wäre. Seitdem ich mich mit dem Sahli eingearbeitet habe, ziehe ich ihn namentlich für den Gebrauch in der Praxis auch dem Fleischl-Miescherschen Apparate vor, den ich bisher für den vollkommensten erklärt hatte, hauptsächlich deshalb, weil beim Sahli eine störende Farbendifferenz zwischen Blutlösung und Vergleichsmedium nicht mehr vorkommt und daher die Ablesungsfehler verkleinert werden.

II. Auswertung der Ergebnisse beim Fleischl-Miescher.

Ehe ich die älteren Haemometer verlasse, muß ich jetzt auch noch ein paar Zusatzbemerkungen betreffend die A u s w e r t u n g d e r A b l e s u n g s r e s u l t a t e b e i m A p p a r a t e v o n F l e i s c h l - M i e s c h e r machen. Ich habe im ersten Teile der Vorlesungen (zweite Vorlesung, Seite 18) hervorgehoben, daß die nach F l e i s c h l - M i e s c h e r berechneten absoluten Haemoglobinwerte wesentlich höher ausfallen als die mit dem gleichen Apparate nach dem alten F l e i s c h l-Verfahren gewonnenen Zahlen: der Unterschied drückt sich am klarsten aus durch die Feststellung, daß bei Verwendung der 15 mm hohen Kammer und einer 200 fachen Verdünnung

bei der mit Hilfe der beigegebenen Tabelle durchgeführten Berechnung schon der Skalenteil 88 einem Werte von 14 Gewichtsprozenten Haemoglobin, also dem durchschnittlichen absoluten Haemoglobingehalte des normalen Blutes entspricht, währenddem der Skalenteil 100 bereits einen abnorm hohen absoluten Haemoglobingehalt von 16 Gewichtsprozent anzeigen würde. Nach allen vergleichenden Beobachtungen aber ist es im höchsten Grade wahrscheinlich, daß tatsächlich erst der Skalenteil 100 dem normalen Haemoglobingehalte bei einer Erythrozytenzahl von 5.000.000 entspricht, daß also die Umrechnung der prozentischen in absolute Werte mit Hilfe der Tabelle zu hohe Werte ergibt. Herr Kollege Franz Müller (Berlin) machte mich darauf aufmerksam, daß er diesen Widerspruch bereits aufgeklärt habe*); er beruhe auf der Annahme eines zu hohen Eisengehaltes für das Haemoglobin in den Berechnungen, welche den Veillon'schen Tabellen zum Fleischl-Miescher'schen Apparate zugrunde liegen. Der Eisengehalt des Haemoglobins ist nämlich noch immer strittig und Veillon hatte den höchsten der angegebenen Werte für seine Tabellen verwendet, während Müller einen wesentlich niedrigeren Wert für richtiger hält. Da also die Umrechnung der kolorimetrisch recht genau bestimmten relativen Werte des Fleischl-Miescher'schen Apparates in absolute Haemoglobinzahlen noch nicht vollkommen einwandfrei möglich ist, halte ich es vorläufig für das Beste, sich an die Skala allein zu halten und die Umrechnung in absolute Haemoglobinwerte vorläufig überhaupt zu unterlassen. Wir haben dann einfach so zu rechnen, daß die bei Verwendung der 15 mm hohen Kammer und der 200 fachen Verdünnung gewonnenen Werte direkt als definitives Resultat der «relativen» Haemoglobinbestimmung in dem gleichen Sinne wie die Werte beim alten Fleischl oder bei Sahli (corr.) verwendet werden. Wollte man absolut umrechnen, dann müßte man, solange die alten Tabellen zur Grundlage dienen, einen Wert von 16 Gewichtsprozenten Haemoglobin als den einer Erythrozytenzahl von durchschnittlich 5 Millionen entsprechenden Normalwert annehmen.

---

*) Aron und Müller: Über die Lichtabsorption des Blutfarbstoffes, Arch. f. Anat. u. Physiol., physiol. Abtlg. Suppl. 1906.

III. Kolbenkeilhaemoglobinometer nach Plesch.

Ein anderer als der von Sahli gewählte Weg zur Haemoglobinbestimmung mit einer direkt aus Haemoglobin hergestellten Testlösung ist jener mit Hilfe des Kohlenoxyd-Haemoglobins, der schon vor langer Zeit von Hoppe-Seyler für seinen Apparat nutzbar gemacht worden war. In neuerer Zeit ist dieses Prinzip von Plesch*) zur Herstellung des sogenannten «Kolbenkeilhaemoglobinometers» benützt worden, eines auf exakter Grundlage mit einfachen Mitteln die Sauerstoffkapazität des Blutes feststellenden Apparates. Da nämlich das Haemoglobin Sauerstoff und Kohlenoxyd genau im gleichen Ausmaße zu binden vermag, ist es möglich, durch kolorimetrische Bestimmung des CO-Haemoglobins in einer Blutprobe auch eine quantitative Bestimmung der Sauerstoffkapazität des untersuchten Blutes zu machen und damit, diesen Faktor für das Haemoglobin als konstant vorausgesetzt, die Haemoglobinmenge selbst zu bestimmen. Als Testlösung wird eine CO-Haemoglobinlösung verwendet, welche einer 200fachen Verdünnung «normalen» Blutes entspricht. Sie ist in einem mit einer 100 teiligen Skala versehenen keilförmigen Glasgefäße von 100 mm Höhe untergebracht. Dieses Keilgefäß kann vermittelst einer Mikrometerschraube auf einem Stativ parallel zu einem zweiten, im Querschnitt runden Gefäße, dessen Durchmesser so groß ist wie jener des Keilgefäßes an seiner Basis, in vertikaler Richtung verschoben werden. In dieses zweite Gefäß wird das zu untersuchende Blut in einer durch einen Schüttelmischer genau bewirkten und mit kohlenoxydgesättigtem Wasser hergestellten 200 fachen Verdünnung eingebracht. Einen bequemen Vergleich der beiden Lösungen ermöglicht eine horizontal auf einem Gestell angebrachte kastenförmige Dunkelkammer, an deren einem Ende die beiden Röhrchen vor einem schmalen Spalte nebeneinander stehen, während auf der anderen Seite die Beobachtungsöffnung angebracht ist. Man verschiebt den Keil mit der Testlösung so lange, bis im Spaltbereiche vollkommene Farbengleichheit beider Gefäße erreicht ist, und liest dann an der Skala ab. Der Wert 100 der Skala entspricht nach Plesch's Angabe einer Sauerstoffkapazität von 20 Volumprozenten und etwa dem Werte von 108 der Skala beim Fleischl-Miescher'schen Apparate. Wenn man den gefundenen

*) Muench. med. Wochenschr. 1910, Nro. 8

Wert durch 5 dividiert, erhält man die absolute Sauerstoffkapazität des untersuchten Blutes in Volumprozenten.

IV. Kontrasthaemoglobinometer nach Schlesinger und Fuld.

Ich habe über den Apparat bisher keine eigenen Erfahrungen und spreche daher nicht weiter über ihn. — Auf wieder ganz neuen Grundlagen haben endlich soeben Schlesinger und Fuld*) einen «Kontrasthaemoglobinometer» hergestellt, der bei Zeiss erzeugt wird, bisher aber noch nicht im Handel ist.

Blutkörperchenzählung.

Weitere Bemerkungen habe ich über die Haemometrie nicht zu machen. Die nächste Ergänzung betrifft die Blutkörperchenzählung.

I. Zählkammer nach Bürker.

Von Bürker**) wurde nämlich eine neue Zählkammer angegeben, welche frei von einigen der Thoma-Zeiss'schen Kammer anhaftenden Mängeln sein soll. Sie behebt tatsächlich den Nachteil, welcher darin liegt, daß bei letzterer das Deckglas erst aufgesetzt werden kann, wenn der Tropfen der Blutmischung bereits auf die Zählfläche gebracht wurde, und sie soll weiters die leicht eintretende ungleichmäßige Verteilung der Blutkörperchen auf der Zählfläche und die schädigende Einwirkung einer etwa plötzlich eintretenden starken Änderung des Blutdruckes verhüten. Um dieses Ziel zu erreichen, sind die dem unverändert beibehaltenen Objektträger aufgekittete Zählplatte und die sie umgebende Stützfläche für das Deckglas in Form und Anordnung verändert worden.

Die Zählfläche ist nämlich nicht eine kreisförmige, ringsum von einer Rinne und jenseits dieser von einer kreisförmig ausgeschnittenen um $^1/_{10}$ mm höheren quadratischen Platte umgebene Scheibe, sondern sie stellt eine quer über die Mitte des Objektträgers gelegte zungenförmige Glasplatte dar, deren beide Enden abgerundet erscheinen und die in ihrer Mitte durch eine 2 mm breite querverlaufende Rinne in 2 gleiche Teile geteilt wird. Parallel mit den beiden Längsseiten

*) Verhandl. des 28. D. Kongr. f. innere Medizin. 1911. Wiesbaden. und Fol. haem. Refer. Bd. XI, Heft 4.

**) Pflügers Archiv. Bd. 107 und 118.

der Zählplatte ist in einer Entfernung von mindestens 1½ mm je eine rechteckige, ebenfalls quergestellte, die Zählplatte an Höhe um $^1/_{10}$ mm übertreffende Glasplatte dem Objektträger symmetrisch aufgekittet, derart daß sämtliche Platten zusammen ein Quadrat bilden, über dessen den Längsseiten des Objektträgers entsprechende Grenzlinien jederseits die abgerundete Kuppe der Zählfläche um etwa 2 mm vorspringt. Legt man nun das geschliffene Deckglas auf die beiden seitlichen Stützplatten, so daß zwischen beiden die Newton'schen Farbenringe entstehen, so wird zwischen dem Deckglas und den beiden Hälften der Zählplatte ein allseits mit der äußeren Luft kommunizierender Raum von $^1/_{10}$ mm Höhe gebildet. Um diese Kammerhöhe absolut sicher und dauernd einhalten zu können, ist zu beiden Seiten der Stützplatte je eine Klemme mit federnder breiter Branche in den Objektträger eingelassen, welche, auf das sorgfältig aufgelegte Deckglas gebracht, dieses festhalten und mit genügender Stärke anpressen. Erst wenn die Kammer in dieser Weise völlig gebrauchsfertig bereitgestellt ist, wird die zur Zählung bestimmte Blutmischung hergestellt. Bringt man nun einen Tropfen der Blutkörperchenaufschwemmung aus der Mischpipette auf die eine über den Rand des Deckglases vorspringende Kuppe der Zählplatte, so saugt sich der Raum zwischen Deckglas und dieser Platte sofort vermöge der Kapillarität mit der Mischung bis zu der quer verlaufenden Rinne voll. Man muß nur darauf achten, daß der Tropfen gerade groß genug ist, den Zwischenraum ganz auszufüllen, und nicht so groß, daß er wesentlich überquillt, weil er dann eventuell die Rinne überspringen könnte. So hat man erst die eine Hälfte der Kammer gefüllt; mit einem zweiten Tropfen kann man in der gleichen Weise auch die zweite Kammerhälfte beschicken und hat dann auf derselben Platte auch noch ein Kontrollpräparat. Die Kammer wird ohne Netzeinteilung oder mit einer solchen geliefert. Im ersteren Falle muß man mit Hilfe einer Okularblende oder eines Okularmikrometers zählen, was für praktische Zwecke geradezu untunlich ist. Zur praktischen Verwendung sind also beinahe nur die mit einer Netzzeichnung auf der Zählplatte versehenen Kammern geeignet; die Netzzeichnung selbst ist eine beliebige, die alte Zeiss'sche oder eine 9 mm² umfassende, so z. B. auch die von mir zur Leukozytenzählung angegebene Kammerteilung.

Es unterliegt gar keinem Zweifel, daß man bei einiger Übung mit dieser Kammer ebenso gut arbeiten kann wie mit der alten Kammer von Thoma-Zeiss, und daß sie vermöge ihrer Klammern in jenen Fällen, wo der Untersucher selbst nicht ganz geschickt und verläßlich ist, eine bessere Gewähr für die richtige Einhaltung der Kammerhöhe bietet als jene. Für einen geschickten Arbeiter besorgen das bei der alten Kammer die kleinsten zwischen Stützplatte und Deckglas nach meiner Angabe eingebrachten Flüssigkeitströpfchen in gleich sicherer Weise, vorausgesetzt, daß nicht im letzten Augenblicke ein Stäubchen dazwischenkam. Die neue Kammer ist also für unvorsichtige oder ungeduldige Arbeiter sicher zu empfehlen. Daß die Verteilung der Blutkörperchen auf der Zählfläche eine bessere sei als in einer rasch und geschickt zusammengesetzten Kammer nach Thoma-Zeiss, habe ich bei wiederholten Vergleichen nicht finden können; ja ich habe wahrgenommen, daß die Verteilung sogar recht ungleichmäßig ausfallen kann, wenn das auf das Kammerplattenende gebrachte Tröpfchen nicht gleich groß genug war, um den ganzen Kammerraum rasch auszufüllen. Das läßt sich aber durch Übung vermeiden. Unter allen Umständen aber hat die Kammer eine große Unbequemlichkeit an sich: Die Zählung muß sofort, nachdem die Zellen sich zu Boden gesenkt haben, vorgenommen werden, weil die Flüssigkeit sehr rasch verdunstet und die Kammer meistens schon eine Stunde nach ihrer Füllung gänzlich unbrauchbar ist. Allerdings ist zur Vermeidung dieses Übelstandes von Bürker auch noch das Aufsetzen einer kleinen feuchten Kammer empfohlen worden, die wie die ganze Kammer bei Zeiss erhältlich ist. Jedenfalls leidet aber trotzdem die allgemeine Verwendbarkeit der Kammer, weil man zeitlich in unbequemer Weise gebunden ist. Man soll zwar auch eine Zeiss'sche Kammer, die mit Erythrozyten zur Zählung gefüllt ist, nicht einen ganzen Tag lang liegen lassen, weil die Gleichmäßigkeit der Verteilung leidet, aber auf eine bis zwei Stunden kommt es dort nicht an. Noch weniger bei den Leukozyten, deren Zählpräparat man auch einen ganzen Tag lang ohne Schaden in der tadellos gefüllten Zeiss'schen Kammer stehen lassen kann. Was für ein Vorteil das ist, wird jeder ermessen können, der viel und Verschiedenartiges zu arbeiten hat und nicht unumschränkt Herr seiner Zeit ist.

Ich habe nun naturgemäß Vergleichszählungen mit beiderlei Kammerarten angestellt, um zu sehen, ob wirklich wesentliche Unterschiede bestehen oder nicht und ob die Resultate der Bürker'schen Kammer konstanter sind als jene der Zeiss'schen — aber mit vollkommen negativem Ergebnis. Die beiderseitig gewonnenen Zahlen stimmten innerhalb der unvermeidlichen Fehlergrenzen ausnahmslos gut überein; einmal war der Wert mit dieser und einmal mit jener um ein paar Zehntausend höher oder niedriger, so daß ich zu dem Schlusse kam, die beiderseitigen Resultate seien als vollkommen gleichwertig zu betrachten, selbstverständlich immer eine rasche und tadellose Zusammensetzung der Zeiss'schen Kammer vorausgesetzt. Und da ich sonach keinen Grund hatte, mich für besonders ungeschickt oder unverläßlich zu halten, kehrte ich wieder reuig zu der Thoma-Zeiss'schen Kammer zurück, welche mir gestattet, die Zählung vorzunehmen, wenn ich Zeit habe, und mir auch einen Transport der gefüllten Leukozytenzählkammer ermöglicht; die Bürker'sche Kammer aber wanderte in die Reserve. — Sie dürfte lediglich für Zählungen bei rasch und bedeutend wechselndem Luftdrucke, also z. B. für die exakte Auswertung der Höhenpolyglobulie besonders geeignet sein.

Ich will damit ja nicht sagen, daß die Bürker'sche Kammer nicht zu empfehlen sei, sondern nur, daß die alte Kammer von Thoma-Zeiss bei sorgfältiger und geschickter Anwendung unter gewöhnlichen Verhältnissen gleich genaue Resultate gibt und nicht wesentlich unbequemer ist wie die neue: welche man vorzieht, ist meines Erachtens Geschmackssache.

Aber auch sonst habe ich bezüglich der Blutkörperchenzählung noch von einer erfreulichen Neuheit zu berichten.

II. Leukozytenzählung.

Daß wieder Hilfsapparate zur Aufsaugung und Abmessung in den Schüttelmischern erfunden worden sind*) und daß sie ebenso unnütz sind wie schon früher gebrauchte, erwähne ich nur nebenbei. Ebenso den Umstand, daß ich die Differenzialzählung der Leukozyten in der Kammer nach Z o l l i k o f e r seit Jahren wieder vollkommen habe fallen lassen, weil ihre immer unverläßlichen Ergebnisse zu der großen darauf

*) Siehe Hans Hirschfeld, Berliner klin. Wochenschr. 1908, Nro. 2 und Fol. haem. Bd. 7, H. 7, S. 136, 1909.

verwendeten Mühe in keinem rechten Verhältnisse stehen. Dafür pflege ich die Differentialzählung im Kammerpräparate mit Hilfe der mit Gentianaviolett gefärbten Essigsäure fleißig weiter und kann Ihnen sagen, daß es mir bereits seit Jahren gelingt, schon im Zählpräparate festzustellen, ob in dem untersuchten Blute irgend eine nennenswerte Zahl von Eosinophilen vorhanden ist oder nicht, wenn ich auch noch nicht imstande bin, alle Eosinophilen mit Sicherheit zu erkennen und sie demgemäß wirklich genau zu zählen. Als Unterscheidungsmerkmal gegenüber den Neutrophilen dient mir bei kräftiger Gentianaviolettfärbung hauptsächlich der größere, plumpere, zumeist zwei- höchstens dreiteilige und merklich blässer gefärbte Kern und mitunter, namentlich wenn das Präparat schon einige Zeit gelegen war, das Auftreten von einzelnen dunklen Pünktchen im Protoplasmaleibe der eosinophilen Zellen, welche wahrscheinlich einzelnen noch unreifen, eine stärkere basophile Komponente enthaltenden eosinophilen Granulationen entsprechen. Sehr schwer oder unmöglich wird die Erkennung der Eosinophilen nur dann, wenn im Blute mehrfach unreife oder infolge schwerer infektiöser Schädigung sonst plumper gelapptkernige Neutrophile vorhanden sind. — Auch in der Unterscheidung der einkernigen Elemente, insbesondere pathologischer Leukozytenarten, der Myelozyten, Plasmazellen und Myeloblasten habe ich gewisse Fortschritte gemacht, doch sind die Unterscheidungsmittel ein wenig schwer zu beschreiben, so daß ich vorläufig lieber noch darüber hinweggehen möchte.

a) Erkennung der Eosinophilen im Essigsäurepräparat.

Das Erfreuliche aber, worüber ich zu berichten habe, ist, daß wir es heute nicht mehr notwendig haben, uns in der eben angedeuteten Weise mit der Erkennung der Eosinophilen in der Leukozytenzählkammer zum Zwecke ihrer Differentialzählung abzumühen, weil es Reinhold Dunger*) gelungen ist, eine sehr einfache Farblösung zur Kammerfärbung der Eosinophilen zu finden, so daß es ohneweiters und viel besser als mit dem alten Verfahren von Zollikofer möglich ist, sie unmittelbar in der Kammer gesondert zu zählen. Dunger verzichtet, offenbar im Bewußtsein, daß er an den drohenden Schwierigkeiten hätte scheitern müssen, auf eine mehrfache Färbung zur Darstellung auch der ungranulierten

b) Kammerzählung der Eosinophilen nach Dunger.

*) Münchner med. Wochenschr. 1910. Nro. 37.

Elemente und der Kerne und beschränkt sich auf eine einfache Eosinfärbung, welche die Eosinophilen sehr schön, minder deutlich die Neutrophilen färbt. Die Lösung ist folgende:

1 %ige wäßrige Eosinlösung		
Acetoni puriss.	aa	10,0
Aq. destillat.	ad	100,0

Die roten Blutkörperchen werden nach einem 3 bis 5 Minuten langen Schütteln auch bei zehnfacher Verdünnung, welche natürlich der geringen Anzahl der Eosinophilen wegen gewöhnlich zu wählen ist, ziemlich vollkommen durch die wässerige Farblösung zerstört und in der gleichen Zeit ist die Färbung der eosinophilen Granula in durchaus schöner Weise erfolgt. Im übrigen ist das Zählverfahren ganz genau so wie sonst bei der Leukozytenzählung. Legt man also auf die Eosinophilen einen Wert, so hat man jetzt außer der gewöhnlichen Zählung mit der gefärbten Essigsäure noch eine zweite Zählung durchzuführen, indem man mit einem zweiten Leukozytenschüttelmischer und einer zweiten Kammer ein Zählpräparat der Eosinophilen nach Dunger herstellt. Der Zeitverlust ist gewiß gering, aber man braucht einen zweiten Zählapparat. Da selbst in der 9 mm² umfassenden Kammer unter gewöhnlichen Verhältnissen noch immer wenig Eosinophile vorhanden sind und die gefundenen Zahlen sehr vom Zufall abhängig bleiben, hat Dunger zwecks Erhöhung der Genauigkeit auch noch meine Zählkammer ins Unheimliche vergrößert*), indem er ihr gleich noch 41 mm² bei weiter vereinfachter Netzteilung anfügt. Im Zentrum bleibt meine Kammerteilung aufrecht. Auch diese Neuerung ist für die Zählung von sehr spärlich im Blute vorkommenden Zellen unbedingt zu begrüßen, nur hätte wohl die Teilung der neuangefügten Kammerabschnitte in einer weniger unklaren und unübersichtlichen Weise durchgeführt werden können.

Ich habe das Verfahren von Dunger sofort nach seiner Veröffentlichung versucht und es steht seither, da es sich vortrefflich bewährt hat, auf meiner Abteilung ständig in Verwendung. Ich kann es als eine tadellose, einfache und höchst willkommene Ergänzung meiner Kammerzählmethode nur auf das Wärmste begrüßen und empfehlen. Leider gelingt es

*) Muench. med. Wochenschr. 1911. Nro. 21.

nicht, die Kernform zu sehen und so polymorphkernige und einkernige Eosinophile (z. B. bei myeloider Leukaemie) von einander zu trennen; aber damit müssen wir uns abfinden denn jeder Kernfärbungsversuch dürfte das durch seine Einfachheit so sichere und schöne Verfahren bereits wieder gefährden.

Färbungen.

Eine ganz bedeutende Ausgestaltung und Vervollkommnung hat in den letzten 7 Jahren die Färbetechnik der Bluttrockenpräparate erfahren dadurch, daß die Färbungen mit eosinsaurem Methylenblau nach Jenner-May-Grünwald und mit eosinsaurem Methylenblau-Methylenazur nach Romanowsky, diese letztere in den Modifikationen von Giemsa und von Leishman soweit vervollkommnet worden sind, daß sie jetzt mit sicherem Erfolge und in sehr bequemem Verfahren für jedermann ausführbar sind. Diese Färbungen sind jetzt so leicht und geben so schöne Bilder, die in manchen Punkten wesentliche Vorteile gegenüber den Färbungen mit Triazid aufweisen, daß dieser letztere Farbstoff durch sie immer mehr in den Hintergrund gedrängt wurde. Während ich früher überwiegend mit Triazid färbte, habe ich in den letzten Jahren diesen Farbstoff nur mehr selten angewendet, und zwar niemals mehr für gewöhnlich zum Zwecke der Herstellung eines klaren Übersichtsbildes, sondern immer nur dann, wenn es sich um eine ganz einwandfreie und tadellose Darstellung der neutrophilen Granulation in allen ihren Entwicklungsstufen handelte. Für diese Zwecke leistet das alte Ehrlich'sche Triazid noch immer das beste und ist noch immer allein maßgebend, wenn auch Pappenheim seit Jahren sehr wegwerfend von dem «unseligen Methylgrüntriazid» spricht.

1). Verwendung des Triazids.

Wenn ich jetzt noch das Triazid verwende — immer in der von Grübler fertig bezogenen Lösung — so habe ich die Fixation wieder einigermaßen gegenüber der im ersten Teile der Vorlesungen gegebenen Vorschrift geändert. Ich bin der Hitzefixation treu geblieben, obwohl inzwischen von Jagić*) eine chemische Fixation mit Hilfe von reinem neu-

a) Fixation dabei.

*) Wiener klin. Wochenschr. 1906, Nro. 20.

tralem Aceton (5 Minuten) als zweckmäßig empfohlen worden ist, weil noch immer die Granulationsbilder bei der ersteren die schönsten sind. Nur habe ich das Verfahren etwas abgekürzt und die Temperatur im Brutkästchen noch mehr erhöht. Das gilt aber nur für frische Präparate. Wochen- oder monatelang gelegene Präparate brauchen eine viel niedrigere Fixation, deren Grad sich im vorhinein nicht bestimmen läßt; meist genügt eine Erhitzung auf 135—140 Grade durch wenige Minuten vollkommen. Für frische Präparate habe ich aber die früher nur mit einer gewissen Scheu ausgeführte und als «wild» bezeichnete Erhitzung auf 145—150 Grade noch überboten, indem ich jetzt ohneweiters den Thermometer in raschem Zuge bis zu dieser Höhe emporsteigen lasse und dann noch für ein ganz langsames Ansteigen der Temperatur bis auf 160 bis höchstens 165° C. sorge. Ist dieser Punkt erreicht, so wird die Flamme weggenommen; die Abkühlung lasse ich bis etwa 150 Grad langsam, dann aber, wenigstens wenn ich Eile habe, unter Öffnung des Türchens rasch erfolgen. Meistenteils bekomme ich bei dieser mit dem kleinen Brutkästchen (ohne Thermoregulator) etwa eine Viertelstunde Zeit in Anspruch nehmenden Fixation ganz tadellose Granulationsfärbungen; die Erythrozyten sind dabei oft etwas aufdringlich hellgelb gefärbt, die Kernfärbung hat häufig gelitten und ist ganz blaßgrün, die Kernstruktur manchmal kaum zu erkennen. Wenn es mir auf den Kern ankommt, färbe ich ja überhaupt nicht mit Triazid, und die Granula sind bei dieser Art der Fixation mindestens ebenso schön dargestellt wie bei der früher gebrauchten niedrigeren, wozu noch der Vorteil kommt, daß die bei etwas zu niedriger Erhitzung so häufig auftretenden garstigen und störenden Niederschläge auf dem Kern und an seinem Rande bei diesem Verfahren fast ausnahmslos wegbleiben.

Wie schon gesagt, kommen aber das Brutkästchen und die Triazidfärbung seit Jahren nur mehr sehr selten zur Verwendung; für die gewöhnlichen klinischen und praktischen Zwecke benütze ich jetzt ausschließlich Färbungen mit eosinsaurem Methylenblau und Romanowsky-Methoden. Alle zweizeitigen Eosin-Methylenblaufärbungen sind in Vergessenheit geraten, so auch die vor 7 Jahren von mir warm empfohlene Methode nach v. Müllern, weil inzwischen das eosinsaure Methylenblau in sehr gut brauchbarer Beschaffenheit

und sehr handlicher Form als Pulver oder in Tabletten oder in fertiger Lösung leicht und bequem überall zu haben ist.

Die Färbung mit eosinsaurem Methylenblau.

Meine im ersten Teile der Vorlesungen erwähnten schlechten Erfahrungen mit den Methoden nach Jenner und May-Grünwald waren nur zum Teile auf mangelhafte Beschaffenheit des Farbstoffes selbst, zum Teile aber darauf zurückzuführen, daß ich bei der Färbung die Farbstofflösung entweder nur konzentriert oder nach der hierauf erfolgten Verdünnung mit destilliertem Wasser nur mehr zu kurze Zeit hatte einwirken lassen, oder endlich darauf, daß ich zu gründlich mit destilliertem Wasser abgespült hatte. Sobald ich die Bedeutung der Differenzierung in der verdünnten Farblösung erkannt und sie individuell zu handhaben gelernt hatte, gelangen mir auch mit den Farbstoffen verschiedener Herkunft meistenteils sehr schöne, mit manchen eine Zeitlang geradezu ideale Bilder, welche an Schönheit und Mannigfaltigkeit der dargestellten Details kaum zu überbieten sind. Damals verwendete ich zum erstenmale die von der Londoner Firma Burroughs Wellcome & Co. stammenden und unter der Bezeichnung «Soloid» Eosin-Methylenblau (Louis Jenner) in den Handel gebrachten Tabletten mit einem Gehalte von je 0,05 gr. eosinsaurem Methylenblau. Die Tablettenform ist äußerst bequem, weil man sich das Abwägen von kleinen Farbstoffmengen erspart und nicht auf die zumeist weniger verläßlichen fertig zu beziehenden Lösungen angewiesen ist. Erst mehrere Jahre später sind von der Firma Grübler in Leipzig ebenfalls Tabletten von eosinsaurem Methylenblau in den Handel gebracht worden, jedoch wesentlich größere mit einem Farbstoffgehalte von 0,30 g. Außerdem erhält man diesen Farbstoff pulverisiert in kleinen Packungen von Grübler und brauchbare fertige Lösungen von Leitz in Berlin und von Grübler in Leipzig.

1). Wahl des Farbstoffes.

Im allgemeinen sind die fertigen Lösungen weniger verläßlich, obwohl ich gelegentlich gerade von der unter dem Namen «May-Grünwald» von Leitz in Berlin gelieferten Farbstofflösung ganz großartig schöne Bilder gesehen habe. Speziell die Lösungen von Grübler, welche sehr dünn sind

(0,2%) und außer Methylalkohol auch noch etwas Wasser und Glyzerin enthalten, haben mich nur selten und immer nur ganz kurze Zeit befriedigt. Ich bin also im allgemeinen dafür, sich die Farbstofflösungen selbst zu bereiten, sei es mit Zuhilfenahme von Tabletten, sei es mit pulverisiertem Farbstoff. Man darf aber auch von den trockenen Farbstoffen immer nur die kleinsten erhältlichen Mengen kaufen, weil auch sie sich bei längerem Liegen verändern. Zur Herstellung der Farblösung braucht man dann unter allen Umständen einen ganz vortrefflichen r e i n e n Methylalkohol, der vollkommen säurefrei ist und auch möglichst wenig Aceton enthält. Die für unsere Zwecke zumeist gebräuchliche Sorte von Methylalkohol ist «Kahlbaum I»; gleichfalls tadellos brauchbar ist die Marke «Alk. methyl. puriss. pro analyse» von E. Merck in Darmstadt.

2). Herstellung der Lösung.

Da unter allen Umständen die Farbstoffe in gelöstem Zustande leicht und manchmal ohne feststellbaren Grund ihre färberischen Eigenschaften in sehr ungünstigem Sinne verändern, empfiehlt es sich immer, auf einmal nur kleine Mengen zu lösen. Ich gehe nie über 50 oder 75 cm^3 einer Lösung hinaus, für welche 0,2 bis 0,3 g des trockenen Farbstoffes gebraucht werden. In letzter Zeit verwende ich wieder mit mehr Vorliebe den pulverisierten Farbstoff von Grübler, weil mir seine Tabletten etwas weniger verläßlich erscheinen, und wäge mir jedesmal 0,2 g des Farbstoffes ab, die ich dann in 50 cm^3 Methylalkohol Kahlbaum I löse — ich mache also eine 0,4%ige rein methylalkoholische Lösung. Bei mehrmaligem Umschütteln ist die Lösung schon nach einigen Stunden verwendbar, wenn auch noch kleine Reste des Farbstoffes ungelöst geblieben sind. Nimmt man eine Tablette von Grübler zur Herstellung einer Lösung, so empfiehlt es sich, sie zunächst in einer Reibschale zu zerkleinern und in 75 bis 80 cm^3 Methylalkohol derselben Marke zu lösen, wobei man auch die an Reibschale und Stößer haftenden Farbstoffreste mit dem Lösungsmittel behandeln und allmählich ins Fläschchen bringen soll. Verwendet man die Tabletten von Burroughs Wellcome, so sind für je eine Tablette 10—12 cm^3 Methylalkohol zu nehmen. Übrigens beziehen, wie ich gehört habe, B. Wellcome den pulverisierten Farbstoff für ihre Tabletten von — Grübler in Leipzig; der Umweg über England ist also, für die deutschen Lande wenigstens, nicht gerade

notwendig. Die Lösungen werden in gut schließende Tropffläschchen gebracht, weil sie so am bequemsten zum Gebrauch bereit sind, und sollen zum mindesten nicht direktem Lichte ausgesetzt werden.

3). Vorgehen der Färbung.

Bei der Färbung gehe ich in folgender Weise vor: Das möglichst frische einfach lufttrockene Präparat wird horizontal in eine tiefe Uhrschale mit ebenem Boden und einem oberen Durchmesser von ca 6 cm (Färbeschale) mit der bestrichenen Seite nach oben gelegt und mit 12—15 Tropfen der methylalkoholischen Farbstofflösung beschickt. Ich bemerke, daß ich immer große Deckgläser (21 : 26 mm) verwende, deshalb eine ziemlich hohe Tropfenzahl von Farbstoff brauche, und daß auch die Wassermenge, die später zugesetzt wird, dieser Farbstoffmenge angepaßt ist. Der unverdünnte Farbstoff bleibt durch mindestens 5 Minuten, zumeist aber 8—10 Minuten auf dem Präparate. Ich pflege nicht nach der Uhr, sondern nach dem Gefühl zu arbeiten, weil ich gleichzeitig mit der Färbung gewöhnlich eine Zählung mache, und kann daher die Einwirkungszeiten meist wirklich nicht genau angeben. Die Präparate werden aber trotzdem beinahe immer gut, jedenfalls immer brauchbar, was zur Beruhigung ängstlicher Gemüter gleich gesagt sein möge.

Während dieser ersten Einwirkungszeit wird das Präparat zugleich fixiert und vorgefärbt, doch ist die eigentliche färberische Differenzierung erst dem zweiten Teile des Färbeverfahrens vorbehalten. Dieser besteht darin, daß man nun die Glasschale bis über die Hälfte hinauf mit destilliertem Wasser (niemals Brunnen- oder Leitungswasser!) anfüllt, die Flüssigkeiten durch mehrmaliges Umherschwenken des Präparates mit Hilfe einer Deckglaspinzette ordentlich mischt und in dieser trüben, zumeist an der Oberfläche noch ein zartes metallisches Häutchen aufweisenden Farbflüssigkeit das Präparat solange liegen läßt, bis die ursprünglich schmutzigblaue oder rotblaue Farbe in einen deutlich rötlichen Ton umgeschlagen hat. Das dauert bei genügender Vorfärbung im konzentrierten Farbstoff jetzt nur wenige (2—3) Minuten. Nur bei äußerst leukozytenreichen Präparaten (von Leukaemien) bleibt der Gesamtton auch bei genügender Differenzierung schmutzigblau. Bei zu langer Einwirkung der wasserverdünnten Farbflüssigkeit wird zwar das Rot der so gefärbten Teile des Präparates reiner und leuchtender, aber die

Granulationsfärbung der Neutrophilen leidet nicht selten. Ich empfehle daher, lieber etwas länger mit dem unverdünnten Farbstoffe vorzubehandeln, die Wasserverdünnung nicht zu stark zu machen und die Einwirkung der verdünnten Mischung nur solange dauern zu lassen, bis das Präparat einen schmutzigroten Farbenton aufweist. Durch Umherschwenken des Präparates in der Mischung kann man diesen Prozeß noch wesentlich beschleunigen. Wenn ein metallisch glänzendes Häutchen (bei relativ geringer Verdünnung mit Wasser) an der Oberfläche der Farbmischung bestehen geblieben ist, so empfiehlt es sich jedenfalls, das Präparat vor dem Herausnehmen so umzuwenden, daß die bestrichene Seite nach unten kommt, um nicht Teile des Häutchens als Niederschläge auf dem Präparate wiederzufinden.

Ist der gewünschte schmutzigrote Ton des Präparates in wenigen Minuten erreicht, so wird das Präparat aus der Farblösung entfernt und ohne Abspülung mit Wasser direkt zwischen vollkommen glatten Filtrierpapierblättern vorsichtig und flüchtig, ohne jedes Reiben getrocknet, nachdem man zuvor die Hauptmasse der anhaftenden Flüssigkeit mit Filtrierpapier vom Präparatrande abgesogen hat. Diese Vorsicht gebrauche ich deswegen, weil man namentlich mit dünnem schwedischem Filtrierpapier sehr leicht Kratzer in das Präparat macht, wenn beim Trocknen zu viel Wasser am Deckglase haftet und dieses mit der bestrichenen Seite am Filtrierpapier kleben bleibt. Die Trocknung mit Filtrierpapier braucht nicht vollkommen zu sein; die geringen Reste von Feuchtigkeit bringt man leicht durch Schwenken in der Luft vollends weg. Das trockene Präparat wird in einem mit säurefreiem Xylol angemachten (neutralen) Kanadabalsam, den Sie von Grübler beziehen können, eingebettet. Der neutrale Balsam ist unbedingt notwendig wegen der Haltbarkeit der Präparate.

So ist das Prinzip der Färbung. Eine durchaus peinliche Einhaltung einer bestimmten Minuten- und Tropfenzahl und einer bestimmten Wassermenge ist nicht notwendig: das gibt die Erfahrung und das hängt ja zum Teile auch von der Eigenart des verwendeten Farbstoffes und von dem individuellen Geschmacke des Untersuchers ab; der eine liebt dunklere, satter gefärbte Präparate, wenn auch die Erythrozyten dabei nicht gerade rein rot sind, der andere zieht den

reinlich-roten Grundton vor und freut sich an der zierlichen Kernstruktur, wenn auch dabei die neutrophilen Granula und die überwiegend basophilen Zelleiber etwas weniger vollkommen gefärbt sind. Darin soll der individuelle Geschmack entscheiden. Zweifellos ist es aber wegen der Haltbarkeit der Präparate vorzuziehen, wenn man dunkler färbt; nach wenigen Tagen sind ohnedies die Präparate schon heller geworden, und zu lang differenzierte und dadurch von Anfang an rein rot-gewordene Präparate verlieren viel früher ihre Farbe als ursprünglich dunklere. Das muß ich nämlich gleich bemerken: dauernd haltbar sind Präparate mit eosinsaurem Methylenblau ebensowenig wie Triazidpräparate. Werden sie vor dem Tageslichte von vorneherein sorgfältig geschützt und ist das Xylol des Balsams säurefrei, so halten sie sich immerhin ein bis mehrere Jahre hindurch ganz erträglich, wenn auch der Methylenblauton immer abblaßt. Läßt man sie aber auch nur kurze Zeit im Tageslichte liegen, so gehen sie unter Schwund des Methylenblaus viel rascher zu Grunde.

4). Das mikroskopische Bild.

Die Färbung der einzelnen Elemente des Blutes ist naturgemäß bei dem unvermeidlich wechselnden Gesamttone der Präparate auch eine etwas verschiedene, und es läßt sich daher eine allgemeingültige Detailschilderung nicht geben. Ich will nur das Wesentlichste hervorheben. Die normalen Erythrozyten sind mattrot oder schmutzigrot gefärbt, die Blutplättchen sehr mattblau, ihre Struktur zumeist vollkommen verwaschen. Die Zellkerne sind im allgemeinen stark und rein blau gefärbt, die Kernstruktur tritt bei stärker differenzierter Färbung besser hervor als bei minder differenzierter starker Allgemeinfärbung; aber nur bei recht mißlungenen Präparaten erscheinen die Kerne blaßblau und ihre Struktur ist verwischt. Die neutrophile Granulation der Leukozyten wird zumeist in ganz tadelloser Weise und in den reifen Zellen in ebensolcher Deutlichkeit zur Darstellung gebracht wie mit Triazid: ihr Farbenton ist ein etwas unreines oder schmutziges Rot. Nur die unreifen Neutrophilen, insbesondere die sehr jugendlichen Myelozytenformen, in denen sowohl das Protoplasma als die (manchmal erst im Entstehen begriffene und nur einen Teil des Protoplasmaleibes füllende) Granulation noch ein Überwiegen der basophilen Komponente aufweisen, lassen eben wegen dieser Färbungsgleichheit (blau in blau)

mitunter eine klare Differenzierung der Granulation noch vermissen, so daß wenigstens minder erfahrene Beobachter leicht in Zweifel über das Wesen der betreffenden Zellen geraten können. Für diese Zellen ist allerdings noch immer das Triazid vorzuziehen, weil sein Granulationsbild auch bei den unreifen Zellen jeden Zweifel ausschließt. Sobald sich aber bei nur etwas weiter fortgeschrittener Entwicklung der Granulation der Eosinton in ihr überhaupt zur Geltung gebracht hat, stößt die Erkennung der neutrophilen Körnung auch in den Myelozyten und unreifen gelapptkernigen Zellen nicht auf die geringste Schwierigkeit mehr; ja man hat in der Verschiedenheit ihrer Farbenschattierung von dem fast reinen Blau durch verschiedene dunklere Übergangstöne bis zu dem fast reinen Rot der vollkommen reifen polymorphkernigen Zellen ein Mittel in der Hand, den Reifungsgrad der Granulation abzuschätzen. Diesbezüglich geben gelungene Präparate einer nach J e n n e r gefärbten myeloiden Leukaemie ungemein instruktive Bilder.

Die eosinophilen Granula sind zumeist viel weniger leuchtend rot gefärbt als bei zweizeitiger Eosin-Methylenblaufärbung, zeigen aber immerhin einen merklichen Teil ihres Glanzes und sind leicht zu erkennen. Viel weniger als bei den reifen tritt der Eosinton bei den unreifen Granulationen vieler eosinophiler Myelozyten hervor, bei ganz unreifen Zellen ist er manchmal kaum zu erkennen, und gar nicht selten haben einzelne Granula dieser Zellen einen ganz ausgesprochen bläulichen Ton, während die übrigen blaßrötlich oder beinahe farblos in ein blaues Protoplasma eingebettet erscheinen.

Einem beträchtlichen Wechsel ist das Verhalten der Mastzellengranulation unterworfen. In manchen Präparaten, nämlich in solchen, wo die konzentrierte Farblösung lange und die mit Wasser verdünnte nur kurze Zeit einwirkte, sind die Granula dieser Zellen durchwegs gut erhalten und in einem leuchtenden, fast rein blauen Tone gefärbt: das sind prächtige Zellbilder, welche sich den bei der Methylenblau-Jodmethode erhaltenen ebenbürtig an die Seite stellen können. Aber so ist es durchaus nicht immer: schon an dünnen Stellen jener eben erwähnten Musterpräparate sind die Mastzellengranula teilweise aufgelost und als weiße Lücken sichtbar, und ebenso geht es in den meisten Präparaten überhaupt, sodaß das Mastzellenbild in dem gleichen Präparate ganz willkürlich wechselt.

In den wenigsten Zellen sind die Granula vollzählig unverändert erhalten, in den meisten ist ein Teil erhalten, ein anderer aufgelöst, in einem kleinen Teile ist fast alles aufgelöst. — Lymphozyten und große einkernige Leukozyten sind ganz ähnlich gefärbt wie bei zweizeitiger Eosin-Methylenblaufärbung, also in Kern und Protoplasma blau in verschiedener Tönung und in verschiedener Stärke.

Die krankhaften Veränderungen der roten Blutkörperchen gelangen durch Färbungen mit eosinsaurem Methylenblau im allgemeinen gut und schön zur Darstellung. So zunächst die Polychromasie, deren verschiedener Grad durch Schmutzigrot, Blaurot und beinahe reines Blau zum Ausdruck gebracht wird; ebenso die basophile Granulierung, welche blau gefärbt erscheint. Doch muß ich hervorheben, daß in letzterer Hinsicht das Färbeverfahren nicht vollkommen verläßlich ist. Man sieht z. B. in Blutpräparaten von Bleivergiftungen zumeist bei dieser Färbung weniger punktierte und mehr einfach polychromatische Erythrozyten als in den bloß mit Löfflerblau gefärbten Präparaten desselben Blutes. Diese beiden Zustände gehen ja zweifellos ineinander über, und die Art des Färbeverfahrens ist für die Zahl solcher «Übergänge» gewiß nicht ohne Bedeutung. Die Kerne der Erythroblasten sind durchwegs gut gefärbt, ihre Struktur tadellos erhalten, nur ist das oxychromatische Karyolinin weniger schön gefärbt als bei zweizeitiger Eosin-Methylenblaufärbung und erscheint öfters überhaupt farblos. Parasitenfärbungen sind ganz gleichartig wie bei zweizeitiger Färbung, natürlich ohne Chromatindarstellung.

16. Vorlesung.

(Ergänzungen und Nachträge zum ersten Teile. Fortsetzung.)

Färbungen nach Romanowsky.

Eine sehr bedeutungsvolle Umgestaltung und Vereinfachung ist dem Verfahren bei Färbungen nach Romanowsky zuteil geworden, und es gehört jetzt keinerlei Mühe und Kunstfertigkeit mehr dazu, um tadellose und farbenprächtige Präparate nach dieser Methode herzustellen. Dieser Fortschritt ist hauptsächlich Giemsa und Leishman zu danken.

I. Verfahren nach Giemsa.

Giemsa*) setzte seine Färbungsversuche mit Azur II in Verbindung mit Eosin, welcher schon im ersten Teile gedacht ist, fort und brachte es schließlich dahin, eine Farblösung herzustellen, welche eine einzeitige Färbung mit Eosin-Methylenblau-Methylenazur in einem ganz einfachen Verfahren ermöglicht. Die Farblösung, deren Zusammensetzung im einzelnen mitzuteilen keinen Zweck hat, ist in zumeist tadellosem Zustande fertig von Dr. Grübler in Leipzig zu beziehen.

a) Färbevorschrift.

Das Färbeverfahren gestaltet sich folgendermaßen: Das lufttrockene möglichst frische Präparat, das namentlich vor der Luftfeuchtigkeit bis zur Färbung geschützt sein soll, wird in Methylalkohol durch mindestens 5 Minuten, lieber etwas länger fixiert, durch Schwenken an der Luft getrocknet und kommt mit der bestrichenen Seite nach unten

*) Zentralbl. für Bakteriol. Bd. 31, 32 und 37. Deutsche med. Wochenschr. 1905, No. 26.

in eine Färbeschale, wie sie auch für die Jennerfärbung verwendet wurde. Jetzt erst stellt man sich eine Verdünnung der fertig gekauften Farbstofflösung mit destilliertem Wasser in einem engen graduierten Röhrchen in der Weise her, daß auf je 1 cm³ Wasser 1 Tropfen des Farbstoffes kommt. Ich nehme übrigens nicht ungern etwas mehr Farbstoff, indem ich z. B. auf 6—7 cm³ destilliertes Wasser 9—10 Tropfen der Farblösung verwende. Diese Mischung wird sofort über das Präparat geschüttet und wirkt auf letzteres 15—20 Minuten ein. Dann wird das Deckglas herausgehoben und mit gewöhnlichem oder besser mit destilliertem Wasser gut abgespült und hernach in gleicher Weise wie ein Jennerpräparat getrocknet und eingebettet. Das Verfahren beansprucht also im Ganzen höchstens ½ Stunde Zeit, erfordert sehr wenig Aufmerksamkeit, braucht keine Differenzierung und gibt, wenigstens was Parasiten betrifft, die schönsten Romanowskybilder, welche überhaupt erreichbar sind.

b) Mikroskopisches Bild.

Die Malariaparasiten sind in Protoplasmaleib und Chromatin einfach ideal gefärbt, ebenso Lymphozyten, große einkernige Leukozyten, Reizungszellen (Plasmazellen) und überhaupt alle Kerne; selbst das Haematoxylin überbietet die Schönheit dieser Kernbilder nicht mehr wesentlich, vorausgesetzt, daß nicht ein gar zu dunkler Farbenton durch Überfärbung zustande kam. Die neutrophilen Granulationen sind allerdings häufig (und zwar gerade bei sehr dunkelgefärbten Präparaten mit minder klar differenzierten Kernen) in guter Weise dargestellt, doch ist diesbezüglich das Färbeverfahren nicht so verläßlich als Jenner oder gar Triazid. Bemerkenswerterweise sind gerade häufig die Granula der vollkommen reifen polymorphkernigen Neutrophilen minder scharf in einem schmutzigrötlichen Tone gefärbt, während die unreifen Granula gelapptkerniger Zellen oder der Myelozyten umso deutlicher und in einem umso reineren «Azurtone» geradezu leuchtend hervortreten, je unreifer sie sind, je mehr ihre basophile Quote überwiegt. Dann ist regelmäßig auch das Protoplasma in zartem Methylenblautone gefärbt, während der Zelleib der reifen Neutrophilen entweder gar nicht gefärbt oder andeutungsweise schmutzig-rostfarben erscheint. In mindergelungenen und schlechten Präparaten ist das Protoplasma der Neutrophilen diffus rötlich gefärbt und in diesem Grundtone sieht man die Granula nur zum Teile angedeutet

und unscharf. Dagegen kann man, ähnlich wie bei gut gelungenen Triazidfärbungen und manchmal andeutungsweise auch bei Methylenblaufärbungen, im Protoplasma der großen einkernigen Leukozyten öfters sowohl in normalem als namentlich in pathologischem (leukozytotischem) Blute eine feine Bestäubung mit kleinsten azurfarbenen Körnchen sehen, welche meiner Überzeugung nach nichts anderes darstellen, als eine mangelhaft entwickelte und daher vorwiegend basisch färbbare neutrophile Granulation.

In dem blaßbläulich oder auch nur am Rande blaurötlich gefärbten Protoplasma der älteren breitleibigen Lymphozytenformen sieht man häufig in sehr wechselnder Zahl und auch in verschiedener Größe die sogenannten Azurgranula, welche aber, wie schon im ersten Teile hervorgehoben wurde, aller Wahrscheinlichkeit nach nicht die Bedeutung einer echten Zellkörnung besitzen. Oftmals erscheinen sie von einem vollkommen ungefärbten Hofe umgeben. In jungen schmalleibigen Lymphozyten mit dunkelblau gefärbtem Protoplasma kann man nur höchst ausnahmsweise ein solches Körnchen wahrnehmen. — Durch eine außerordentlich starke Blaufärbung des Zelleibes, die namentlich in der Randzone die höchsten Sättigungsgrade erreicht, manchmal auch einen rötlichen Stich aufweist und nur hie und da an der einen Seite des Kernes eine merklich hellere Zone (Sphäre) erkennen läßt, zeichnen sich die Reizungszellen aus. Mitunter, aber durchaus nicht immer zeigt das Protoplasma einen deutlich wabigen Bau und sind farblose Lücken in ihm sichtbar; niemals habe ich Azurgranula in ihnen wahrgenommen.

Minderwertig ist regelmäßig die Färbung der eosinophilen Granula. Die Farbmischung enthält nur wenig freiwerdendes Eosin, die rein oxyphilen Körnchen treten also äußerst schwach hervor und sind matt gelbrötlich gefärbt. Mit schwacher Vergrößerung mag es daher öfters schwer fallen, diese Zellen sicher zu erkennen, mit stärkerer ist ihre Unterscheidung von allen anderen Zellarten immer leicht möglich, trotz der blassen Färbung und des mangelhaften Leuchtens. Anstatt dessen tritt häufig die Ringfärbung der Granula deutlich hervor. Die Granula der unreifen Eosinophilen und speziell unreifer eosinophiler Myelozyten sind dunkler rotbraun und einzelne oftmals auch direkt bläulich gefärbt, wie sich das eigentlich von selbst versteht. Auch die Färbung der

Mastzellenkörnung läßt vieles zu wünschen übrig; zumeist ist nur ein kleiner Teil der Granula in tadellos runder Form erhalten, die anderen sind aufgelöst und ihre färbbaren Bestandteile haben das Protoplasma mehr minder gleichmäßig durchtränkt; oder man sieht einzelne dunkle Granula, einzelne weiße Lücken und daneben und dazwischen liegen unregelmäßige Schollen violettroter Substanz. In anderen Präparaten sind die Granula vollständig aufgelöst, hellweiße Lücken treten in dem wabigen rötlichvioletten Protoplasma an ihre Stelle. Nur in diesem Falle kann man einen Schluß auf die ursprünglich runde und scharf abgegrenzte Form der Mastzellengranula ziehen; die anderen Bilder können leicht irreführen und haben auch erfahrene Beobachter zu Fehlschlüssen über ihre ursprüngliche und wahre Beschaffenheit verleitet. Immerhin sind die Mastzellen auch bei dieser Färbung immer gut erkennbar, selbst in ihren Zerrbildern, und nicht leicht mit irgend etwas anderem zu verwechseln.

Alle Kerne sind mit Giemsa in dem satt-blauvioletten Azurmischton gefärbt, ihre Struktur ist zumeist sehr deutlich erkennbar, mitunter, aber hauptsächlich nur bei blasser Chromatinfärbung, sieht man besonders in unreifen Zellen auch die blaßblauen Kernkörperchen. Nicht immer aber sind die Kernstrukturen so klar unterscheidbar wie bei Haematoxylinfärbung, und das macht sich insbesondere bei der Differenzierung von Lymphozyten und stark polychromatischen Erythroblasten mitunter unangenehm bemerkbar. Da sich die Polychromasie immer, mag die Färbung der reifen Erythrozyten auch vom hellen Rot bis zu einem schmutzigen Graurot oder Blaugrau je nach dem Ausfall der Gesamtfärbung wechseln, durch ein allmähliches Überwiegen des Methylenblautones bei immer vollkommenerem Zurücktreten des Eosins kennzeichnet, ist die Protoplasmafärbung hochgradig polychromatischer Erythroblasten von jener der Lymphozyten oftmals kaum zu unterscheiden und das einzig sichere Kennzeichen bleibt die Struktur des Kernes. Wenn nun gar die Kernstruktur mangelhaft zum Ausdruck gebracht wird, so ist ein Irrtum, eine Verwechslung wirklich leicht möglich und selbst einem ziemlich geübten Beobachter zu verzeihen. Sie wird sich aber beim längeren Studium eines solchen Präparates mit immer größerer Sicherheit vermeiden lassen; allgemeine Regeln lassen sich da eben nicht geben und selbst

sehr gute Abbildungen vermögen nicht immer so individuell zu wirken wie das Originalpräparat. Immerhin wird man in solche Verlegenheiten nur selten kommen, am ehesten bei Blutveränderungen mit sehr zahlreichen und verschiedengestaltigen Erythroblasten (Anaemien des Kindesalters, Knochenmarkskarzinose, myeloide Leukaemien). Die basophile Granulierung ist auch mit Giemsa ebensogut darstellbar wie mit Jenner, etwa mit dem gleichen Grade von Verläßlichkeit. Hervorzuheben wäre nur, daß der Farbenton der Granula einigermaßen wechselt, je nachdem, ob mehr oder weniger Methylenblau zu freier Wirkung gelangen kann, was in verschiedenen Fläschchen der Farblösung und auch je nach deren Alter wechselt. Darnach ist die Punktierung einmal ziemlich rein blau, ein anderesmal mehr azurfarben, dunkelrötlich.

Bemerkenswert ist es, daß durch die Anwendung der Romanowskyfärbungen erst eigenartige Kernreste im Blute entdeckt worden sind, welche bei allen übrigen Färbungen unsichtbar bleiben und derzeit unter dem Namen der Cabot'schen Ringkörper bekannt sind, weil dieser Autor den Befund im Jahre 1903 zuerst veröffentlicht hat. Auch ich habe diese Gebilde schon wiederholt gesehen, und zwar schon vor dem Erscheinen weiterer Veröffentlichungen. Die Bilder, welche Sie davon in den Tafeln finden, stammen größtenteils von einem Präparate vom Dezember 1905 und wurden bald darnach gezeichnet. Es handelt sich um kreis- oder schlingenförmige, mitunter auch wirklich mehrfach untereinander verschlungene, rotviolett oder rein rot gefärbte Linien im Inneren von meist polychromatischen oder auch basophil granulierten Erythrozyten, welche meines Erachtens zweifellos Reste der Kernmembran vorstellen; diese ist noch erhalten geblieben, während das Kernchromatin in seiner Auflösung bereits die charakteristische Färbbarkeit verloren hat. Mitunter ist übrigens der Kern noch als ein im Farbenton etwas abweichender Innenkörper innerhalb der Ringlinie zu erkennen.

c) Giemsa-Schnellfärbung.

Im Jahre 1910 hat Giemsa*) auch ein Verfahren zur «Schnellfärbung mit seiner Azureosinlösung» angegeben, welches darauf beruht, daß man die alte Lösung mit der gleichen Menge von reinem Methylalkohol versetzt und sie jetzt ebenso

*) Münchner med. Wochenschr. 1910. Nro. 17.

anwendet wie eine Jennerlösung. Ohne vorhergehende Fixation wird das Präparat mit dieser Farblösung betropft; man läßt nur eine halbe Minute einwirken, schüttet dann wie beim Jenner destilliertes Wasser auf, mischt durch und läßt die Mischung 3—5 Minuten oder auch länger wirken. Dann wird abgespült, getrocknet und eingebettet. Ich habe mit Hilfe dieses Verfahrens keine Präparate erhalten, welche an Güte vergleichbar wären mit den durch die jetzt gleich vorzunehmende Färbung leicht und sicher erreichbaren Bildern.

II. Verfahren nach Leishman.

Ich habe die Giemsafärbung so ausführlich beschrieben als Beispiel der Romanowskyfärbungen überhaupt, die im ersten Teile bezüglich der Ausführung und ihrer Farbenwirkung zu kurz gekommen waren. Damit soll aber ja nicht gesagt sein, daß sie die allein empfehlenswerte Art dieser Gruppe darstellt. Vielmehr halte ich das Verfahren nach Leishman*) für die meisten Fälle, nämlich für die gewöhnliche klinische Blutuntersuchung, bei der es sich um rasch herstellbare und möglichst viele Einzelheiten zur Darstellung bringende Übersichtsfärbungen handelt, für zweckmäßiger. Das Verfahren ist älter als jenes von Giemsa und entspricht seiner ganzen Ausführung nach beinahe vollkommen der Färbung mit eosinsaurem Methylenblau, in den zu erreichenden Farbentönen kommt es den Präparaten nach Giemsa zumeist annähernd gleich und übertrifft sie in Bezug auf Verläßlichkeit in der Darstellung der neutrophilen Granulation. Der Farbstoff wird im Prinzipe in der gleichen Weise gewonnen wie jener von Jenner, nur ist neben dem eosinsauren Methylenblau auch Methylenazur in gleicher Bindung enthalten.

a) Wahl des Farbstoffes.

Burrouhgs Wellcome & Co. liefern den Farbstoff trocken in Tabletten zu 0.05 g (Marke «Soloid»), Grübler liefert ihn trocken in Pulver und in Tabletten zu 0.30, hat jedoch auch eine fertiggestellte Lösung vorrätig. Ich habe anfänglich die englischen Tabletten zur Herstellung meiner Farblösung verwendet, erhielt jedoch im allgemeinen etwas matte Bilder mit schwacher, manchmal sogar mit ganz ungenügender Azurfärbung bei gleichzeitig ziemlich schwacher Färbung des basophilen Zellprotoplasmas aber guter Darstellung der neutrophilen und basophilen Granula. Auch erwiesen sich die Lösungen bei längerem Gebrauche als veränderlich und

* British med. Jour. 1901. — Journ. of Hygiene, 1904, Bd. 4.

unzuverlässig. Ich war daher kein besonderer Freund dieser Färbung und zog ihr, wenn ich Malariaparasiten oder hauptsächlich ungranulierte zellige Elemente des Blutes färben wollte, der leuchtenden Farbentöne wegen den Giemsa vor, wenn es mir auf die Leukozytengranula ankam aber den Jenner.

Das ist nun wieder anders geworden, seitdem Grübler den Farbstoff ebenfalls liefert, und zwar wenigstens zeitweilig in ganz vorzüglicher Beschaffenheit. Ich habe 2 Jahre hindurch mit Grüblers Leishmantabletten so gute Erfahrungen gemacht und auf die bequemste und schnellste Art so prächtige Blutbilder bekommen, daß ich die Leishmanfärbung jetzt mit Vorliebe als allgemeine und Übersichtsfärbung verwende. Nur bin ich in den letzten Jahren wieder von den Tabletten zu dem pulverisierten Farbstoffe Grübler's übergegangen, weil ich jetzt die Tabletten etwas unverläßlich fand, wie ursprünglich jene von Burroughs Wellcome. Manche Lieferung ist ganz ausgezeichnet, eine folgende aber schon wieder minder brauchbar. Es scheint das ganz unberechenbar zu schwanken, da offenkundig der Gehalt an Methylenblau und Azur wechselt und damit auch der Gehalt an den Verbindungen dieser mit Eosin verschieden ausfällt. Man wird also jeweils das beste Präparat aussuchen müssen und wird sich an dieses halten. Im übrigen bleibt das Vorgehen mit dem Farbstoff immer das gleiche.

b) Färbevorschrift.

Das Verfahren entspricht in allen Einzelheiten fast vollkommen dem beim Jennerfarbstoff angewendeten. Ich löse also entweder 0,2 Gramm des Leishman-Pulvers in 50 cm³ oder eine Tablette zu 0,3 g. in 75—80 cm³ reinen Methylalkohols der früher angeführten Marken unter Einhaltung der gleichen Vorsichtsmaßregeln. Die Flüssigkeit ist sogleich nach Lösung der Hauptmasse des Farbstoffes brauchbar und oftmals gerade anfänglich besonders gut. Zur Färbung wird das einfach lufttrockene, möglichst frische (höchstens 1—2 Tage alte) Trockenpräparat ohne vorherige Fixation verwendet und man verfährt zunächst genau so wie beim Jenner. Doch lasse ich den konzentrierten Farbstoff meistens nicht länger als 5 Minuten auf das Präparat einwirken und gieße dann mehr destilliertes Wasser über das Präparat als nach der früheren Vorschrift: ich gieße nämlich die Farbschale beinahe voll, mische die Flüssigkeiten und lasse in dieser Mischung das Präparat, jetzt mit der bestrichenen Seite

nach unten gekehrt, länger als beim Jennerverfahren liegen — eben solange, bis das Präparat seinen ursprünglich blauen Ton in einen überwiegend roten verwandelt hat. Das dauert mitunter auch 10 Minuten oder etwas länger, je nach dem Alter und der speziellen Beschaffenheit des Farbstoffes und nach dem Grade der Verdünnung mit destilliertem Wasser. Absaugen, Trocknen und Einbetten wie bei Jenner; Abspülung mit destilliertem Wasser unterbleibt am besten auch hier vollkommen. Dagegen ist es ganz empfehlenswert, zur Vermeidung von Niederschlägen und zur besonders guten Differenzierung das schon annähernd fertig differenzierte Präparat noch einigemale in einer ganz besonders dünnen wässerigen Farbstofflösung, die man in einer zweiten Färbeschale bereit hält hin und her zu schwenken.

c) Mikroskopisches Bild.

Die Färbung entspricht bei gut gelungenen Präparaten in den Hauptpunkten jener nach Giemsa. Doch sind die Erythrozyten zumeist schöner und reiner rot gefärbt, das Methylenblau tritt oftmals im Protoplasma der Leukozyten deutlicher hervor, die neutrophilen Granula sind zwar selten so scharf wie bei Jenner aber doch verläßlicher gefärbt als bei Giemsa. Viel besser gefärbt, wenn auch immer noch blaß, sind die Eosinophilen und ebenso die Mastzellen, deren Bilder im wesentlichen jenen bei Jenner entsprechen, nur ist der Ton der Granulationsfärbung violettblau. Malariaparasiten, Recurrensspirochaeten, Kala-Azar-Parasiten sind in guten Präparaten fast eben so schön gefärbt wie mit Hilfe von Giemsa, und auch die verschiedenen krankhaften Veränderungen der Erythrozyten (Polychromasie, basophile Granulierung, Ringkörper, Kern und Kernreste) kommen tadellos zur Darstellung.

d) Auffrischung alter Farbstoffe.

Noch auf einen kleinen Kunstgriff muß ich Sie aufmerksam machen. Wenn der trockene Farbstoff in Pulver oder Tabletten längere Zeit aufbewahrt wurde, so erscheint er insoweit verändert, als er weniger reines Methylenblau mehr enthält, dafür viel mehr Azur; die Färbungen werden dann weniger harmonisch. Dem kann man dadurch leicht abhelfen, daß man dem pulverisierten Farbstoffe eine ganz kleine Menge (sagen wir beispielsweise $^1/_{10}$) von pulverisiertem eosinsaurem Methylenblau (Jenner) zufügt und diese Mischung zur Lösung bringt wie sonst. Die Veränderung war ja nur durch Umwandlung von Methylenblau in Methylenazur zustande

gekommen, und diese Veränderung wird jetzt durch Zugabe von einem Mehr an eosinsaurem Methylenblau ausgeglichen. Durch entsprechende Abstufung kann man so mit alten Farbstoffen ebensogut färben wie mit frischen, nur empfiehlt es sich auch noch, die Lösungen etwas dünner zu machen. Ich bemerke übrigens, daß Jennerpulver bei längerem Liegen ebenfalls in geringem Grade azurhaltig wird und dann wie ein matter Leishman färbt.

III. Pappenheims May-Giemsa Färbung.

Auf eine andere Weise als ich es soeben angegeben habe, hat Pappenheim*) die Vorzüge von Jenner- und Romanowskyverfahren zu vereinigen gestrebt, indem er eine Lösung von eosinsaurem Methylenblau und eine Giemsalösung nacheinander einwirken läßt, und zwar auf folgende Weise: Auf das lufttrockene Deckglaspräparat wird eine May-Grünwaldlösung getropft und wirkt 3 Minuten ein. Dann werden 2—3 Tropfen destillierten Wassers zugesetzt; diese Lösung wirkt 3—4 Minuten ein. Dann gießt man sie ab und ersetzt sie durch eine ungefähr ebenso konzentrierte Giemsalösung, wie ich sie oben angeführt habe (3 Tropfen des Farbstoffes auf 2—3 cm³ destilliertes Wasser). Diese Mischung läßt man 4—5 Minuten wirken, dann spült man kräftig in destilliertem Wasser ab, trocknet und bettet ein. — Besser als eine gute Leishmanfärbung sind die hiermit erzielten Bilder keinesfalls.

Neue Farbstoffmischungen.

Wir können zwar mit den Bildern, welche uns die angeführten Färbungen liefern, durchaus zufrieden sein, soferne die Färbungen eben wohlgelungen, bezw. wenn die Farbstoffe von vorzüglicher Beschaffenheit sind. Aber alle Anilinfarben haben die schlimme Eigenschaft starker Zersetzbarkeit, und die chemischen Einflüsse von Luft und Licht sind ständig am Werke, diese Zersetzungen unmerklich immer weiter zu führen. So ist auf keinen Farbstoff ein absoluter Verlaß; das wird sich aber niemals aus der Welt schaffen lassen. Auf der anderen Seite müssen wir aber diesen Zersetzungsvorgängen unsere ständige Aufmerksamkeit zuwenden, um einerseits ihre Zerstörungsarbeit an unseren Farbstoffen ausgleichen

*) Medizin. Klinik. 1908. Nro. 32.

zu können, wie ich das gerade in einem Versuche dargetan habe, und um uns auf der anderen Seite eventuell die Zersetzungsprodukte nutzbar zu machen. Diesem letzteren Bestreben verdanken wir ja bereits unsere jetzigen Eosin-Azur II-Färbungsverfahren und es sind neue Farbstoffgemische auf der gleichen Basis im Werden begriffen. Obwohl diese Dinge noch nicht abgeschlossen erscheinen, muß ich Ihnen doch einiges davon mitteilen, nämlich das, was bereits praktisch verwertbar zu sein scheint.

1). Eosin-Toluidinblau.

Zunächst ist an Stelle des Methylenblau für die Herstellung eines neutralen Farbengemisches nach Art des Jenner'schen das Toluidinblau empfohlen worden, das die Mastzellenkörnung in metachromatischem rötlichem Tone färbt. Da es wohl selten einem Kliniker oder Praktiker darauf ankommt, daß die Mastzellengranula gerade metachromatisch rötlich anstatt blau gefärbt erscheinen, bietet dieses Gemisch vor dem Methylenblau-Jenner keinen wesentlichen Vorteil. Man erhält übrigens gebrauchsfertige Lösungen dieses «eosinsauren Toluidinblau» in Methylalkohol bei Grübler in Leipzig und bei Leitz in Berlin.

Dagegen dürfte uns vielleicht ein Nutzen erwachsen aus der weiteren Analyse jener Umwandlungsprodukte des Methylenblau, die im polychromen Methylenblau von Unna vorhanden sind. Unna selbst hat die Meinung ausgesprochen, daß da neben dem Azur noch ein zweiter violetter Farbstoff entstehen müsse, den er Methylenviolett nennt und welcher dadurch vom Azur unterschieden ist, daß er durch Aether ausgezogen werden kann. Pappenheim*) hat dann festgestellt, daß man den Farbstoff, der ebenso wie das Azur auch in Chloroform übergeht, dadurch vom Azur zu trennen vermag, daß man polychromes Methylenblau zuerst mit Aether bis zur völligen Erschöpfung und dann erst mit Chloroform extrahiert. Dieses Methylenviolett nun ist es, welches im polychromen Methylenblau die Mastzellenkörner metachromatisch rot färbt, während das Azur dies nicht vermag. Das Methylenviolett besitzt aber auf der anderen Seite in gleicher Weise wie das Azur die Eigenschaft, eine eosinsaure Verbindung einzugehen, und diese färbt genau so wie das Azur-Eosinat die Protistenkerne, z. B. die Chromatinkörper

2). «Panchrom».

*) Fol. haemat. Archiv, Bd. XI, Heft 1. 1911.

der Malariaparasiten, und die Azurgranula der Lymphozyten. Es ist also möglich, in einem Romanowskyfarbstoffe das Azur I einfach durch Methylenviolett zu ersetzen, wie das Mc Neal getan hat. Dieser Farbstoff ist wie die Lösung von Giemsa zusammengesetzt und wie sie zu gebrauchen, soll aber vor dem Giemsa den Vorteil einer besseren Färbung der neutrophilen Granula besitzen.

Pappenheim ging aber noch weiter und hatte das Bestreben, durch eine geeignete Mischung aller bisher in Frage stehenden Farbstoffe eine Lösung herzustellen, welche die Vorzüge aller der einzelnen Stoffe bietet, ohne etwaige Nachteile zu besitzen. So sollte es außer der in nicht zu hohem Grade metachromatischen Färbung der Mastzellengranula gelingen, die roten Blutkörperchen und die eosinophilen Granula leuchtender rot und die neutrophile Körnung verläßlicher darzustellen als beim alten Giemsa. Auf diese Weise entstand das sogenannte «Panchrom», das in einer von der ursprünglichen Angabe Pappenheims etwas abweichenden, angeblich besonders vorzüglichen Lösung von Grübler geliefert wird. Pappenheims Vorschrift lautet:

Methylenblau	1,0
Toluidinblau	0,5
Azur I	1,0
Methylenviolett	0,5
Eosin	0,75
Methylalkohol	250,0
Glyzerin	200,0
Aceton	50,0

Für die Verwendung dieser Panchromlösung gibt Pappenheim folgende Vorschrift:

1. Gewöhnliches Verfahren: Fixation des Präparates durch 3 Minuten mit Hilfe von aufgetropfter Jenner- oder Leishman-Lösung. Zufügen der gleichen Menge von destilliertem Wasser. Die Mischung bleibt 1 Minute wirksam, dann wird abgegossen, aber nicht abgespült. Das Präparat wird jetzt, wie es ist, eingelegt in eine verdünnte Panchromlösung, welche 15 Tropfen des Originalfarbstoffes auf 10 cm³ destillierten Wassers enthält, und bleibt in dieser Farblösung durch 15 Minuten. Dann wird es abgespült, getroknet

(nicht über der Flamme), ganz kurz in absoluten Alkohol gebracht, neuerlich getrocknet und eingebettet wie gewöhnlich.

2.) Auch ein abgekürztes Verfahren gibt Pappenheim an, nach Art der Giemsa-Schnellfärbung. Zu diesem Zwecke wird die ursprüngliche Panchromlösung zu gleichen Teilen versetzt mit einem Gemisch von Methylalkohol 3 Teile und Aceton. puriss. 1 Teil. Man färbt dann folgendermaßen: 1.) Fixation mit dieser Lösung durch 3 Minuten, 2.) Zufügen der gleichen Menge von destilliertem Wasser; Einwirkung dieser verdünnten Farbstofflösung durch 15 Minuten. Abwaschen, Trocknen, Einbetten.

Ich kann Ihnen über diese neuesten Färbeversuche aus eigener Erfahrung nur wenig berichten. Die Bilder, welche ich mit Panchrom bisher erhielt, entsprechen einer satten Leishmanfärbung mit besonders guter Darstellung der Granula in den Neutrophilen und den großen einkernigen Leukozyten.

Ich mußte Ihnen über diese neuen Färbeverfahren berichten, weil sich augenblicklich nicht beurteilen läßt, ob sie sich trotz der Vielheit der Farbstoffe und der hieran geknüpften Bedenken nicht doch als vorteilhaft erweisen werden. Einstweilen rate ich Ihnen, sich an das Erprobte zu halten, mit dem Sie für klinische und praktische Zwecke vollkommen ausreichen werden.

3). Methylgrün Pyronin.

Für besondere Studien werden sich aber allerdings einzelne nur für diese Zwecke angegebene Spezialfärbungen empfehlen. So hat die schon im ersten Teile erwähnte Methylgrün-Pyroninfärbung nach Pappenheim für die Differenzierung der verschiedenen basophilen Substanzen der Zellen und für das Studium der einkernigen ungranulierten Leukozyten eine ausgebreitetere Verwendung gefunden. Über diesen Farbstoff muß ich aber doch ein paar Worte sagen, weil sich im ersten Teile der Vorlesungen diesbezüglich durch die bei der Korrektur übersehene Umstellung der Namen eine unrichtige Angabe erhalten hat. Es handelt sich um eine filtrierte Mischung von ungefähr 1 Teil einer 1%igen wässerigen Methylgrünlösung mit 2 Teilen einer 1%igen wässerigen Pyroninlösung, welchen beiden nach Unna je ¼ % Karbolsäure zugesetzt ist. Genau ist das Mischungsverhältnis 15 : 35. Man bekommt übrigens die fertige Mischung bei Grübler. Die zu färbenden Präparate sollen in mäßigem Grade mittelst

Hitze fixiert sein, die Färbungsdauer beträgt im Durchschnitte einige (5—10) Minuten. Dann wird abgespült und eingebettet. In dieser Mischung färbt sich alles basophile Protoplasma leuchtend rot, ebenso die aus Plastinsubstanzen bestehenden Kernkörperchen: das Kernchromatin ist grün bis blauviolett gefärbt.

Damit für's erste genug über neuere Färbungen. Ich werde noch einiges zu berichten haben über Färbungen nach Altmann-Schridde und über die sogenannte Oxydase-Reaktion; das kommt später an geeigneten Stellen im Texte.

Für die alltäglichen Arbeiten im Laboratorium oder in der Praxis wird das Gesagte ausreichen. Für diese Zwecke empfehle ich Ihnen, um alles noch einmal in kurzen Sätzen zusammenzufassen, sich vorrätig zu halten je eine Lösung von Ehrlichs Triazid, von Giemsa's Farbstoff und von Panchrom, und sich selbst zu bereiten je ein kleines Tropffläschchen voll einer Lösung von Jenners und von Leishmans Farbstoff. Für Übersichtspräparate verwenden Sie nur die drei letztgenannten Farbstoffe in der angegebenen Weise je nach Vorliebe oder Zweck. Wollen Sie Dauerpräparate haben, so nehmen Sie Leishman oder Panchrom, verwenden zur Einbettung nur vollkommen neutralen Kanadabalsam (Grübler) und versorgen die Präparate sogleich in einer wohlverschlossenen Mappe unter Ausschluß von Tageslicht. Sonst können Sie, namentlich wenn es auf die Neutrophilen ankommt, mit Vorteil ebensogut Jenner verwenden. Jeder einzelne wird da seine Vorliebe haben und sich darnach halten. Das Triazid verwenden Sie nur in speziellen Fällen, wo Sie Studien über neutrophile Granulationen und deren Anfänge ausführen wollen, und den Giemsa behalten Sie für schlechte Zeiten auf — wenn einmal die Leishmanlösung verdorben ist oder doch mangelhaft funktioniert. Speziell für die Färbung von Malariaparasiten ist der Giemsa dann eine Wohltat.

4). Färbung alter Präparate.

Ebenso können Sie die Giemsalösung mit Vorteil verwenden dann, wenn es sich um die Färbung älterer, bereits viele Tage oder gar wochenlang gelegener Trockenpräparate handelt. Mit solchen liefert Giemsa wenigstens mitunter noch ganz erträgliche, allerdings niemals mehr schöne und in Einzelheiten gute Bilder. Leishman dagegen und Jenner geben stets scheußliche Färbungen: das Plasma sattblau und die Zellen mangelhaft. Man kann aber auch mit diesen

beiden Farbstoffen noch hie und da wenigstens brauchbare Bilder bekommen, wenn man das Färbeverfahren einigermaßen abändert. Man fixiert die Präparate 5—10 Minuten in Methylalkohol und gießt überhaupt keine unverdünnte Farblösung mehr auf, sondern überschüttet sie sogleich mit einem erst jetzt hergestellten Gemisch von 1 Teil Farbstoff mit 2 Teilen destillierten Wassers. In dieser Mischung färbt man 5—10—15 Minuten, spült dann flüchtig mit destilliertem Wasser ab, trocknet und bettet ein. Relativ am wenigsten verändert ist die Färbbarkeit alter Präparate für Triazid, doch darf man dann nicht mehr so hoch fixieren, weil das lange Austrocknen der Präparate an der Luft allein schon den größten Teil der Fixation besorgt hat. Man kann lange gelegene Präparate auch ohne jede Fixation mit Triazid färben und bekommt manchmal bessere Bilder als bei gemachter Fixation.

Es ergibt sich aus all' dem Gesagten wohl die gute Lehre, Bluttrockenpräparate, auf welche man einen Wert legt, immer gleich nach der Streichung zu färben und sie in gefärbtem, nicht in ungefärbtem Zustande aufzubewahren. Mit den jetzt üblichen Färbemethoden geht das ja ohne jeden Zeitverlust; man macht z. B. die Leukozyten- oder Erythrozytenzählung und gleichzeitig wird daneben die Färbung mit Leishman oder Jenner durchgeführt, und ehe noch die Zählung zu Ende ist, ist auch das Trockenpräparat schon fertig, ohne daß eine einzige Minute Zeit verloren gegangen wäre.

5). Nachfärbung abgeblaßter Präparate.

Ich habe es übrigens in den letzten Monaten mehrmals versucht, bis zur Unkenntlichkeit abgeblaßte alte Triazid-Präparate wieder brauchbar zu machen, und habe einen ganz erträglichen Erfolg mit einer zweizeitigen Eosin-Methylenblau-Nachfärbung erzielt. Man bringt das Deckglas dadurch leicht vom Objektträger, daß man diesen über der Flamme erwärmt, bis der Kanadabalsam flüssig geworden ist. Dann zieht man das Deckglas rasch herab und legt es in ein Schälchen mit Schwefelaether, den man ein bis zweimal wechselt, und dann für wenige Minuten in Methylalkohol. Sodann färbt man in einer ½%igen alkoholischen Eosinlösung (wenn es rasch sein soll, auch unter Erwärmen über der Flamme), spült das deutlich eosinrot gewordene Präparat in Wasser ab, trocknet zwischen Filtrierpapier und färbt ½—1 Minute (wieder unter leichtem Erwärmen) mit einer 1%igen wäßrigen Methylenblaulösung nach. Neuerliches Abspülen, Trocknen und Einbetten.

Die neutrophilen Granula sind zwar kaum mehr zu sehen aber die Kerne zumeist gut erhalten, sodaß man wenigstens ein brauchbares Übersichtsbild erhält.

Postvitale Färbungen.

Im Anschluße an diese Ergänzungen und Nachträge zur Färbelehre habe ich noch eines Verfahrens zu gedenken, das zwar auf ältere Beobachtungen zurückgreift, seine hauptsächliche Ausbildung und Entwicklung aber doch erst in den Jahren 1903—1904, also während des Entstehens des ersten Teiles meiner Vorlesungen erfahren hat, und das deshalb dort nur ganz oberflächlich gestreift wurde. Ich meine die sogenannte vitale, besser gesagt postvitale oder prämortale Blutfärbung. Man versteht unter dieser Bezeichnung ein Verfahren, welches auf der Einwirkung verschiedenartiger Farbstoffe auf das frisch dem Organismus entnommene, noch nicht abgestorbene aber doch im Absterben begriffene Blut beruht, also mit anderen Worten eine Blutfärbung im Nativpräparate. Auch dieses Verfahren geht auf Untersuchungen Ehrlichs über die reduzierenden und oxydierenden Eigenschaften lebender Gewebe gegenüber Farbstoffen zurück.

D). Farbeverfahren.

Für Zwecke der Blutuntersuchung hat ein hieher gehöriges Verfahren zuerst Pappenheim*) angewendet, um die Frage des Kernaustrittes aus Erythroblasten zu studieren. Er brachte minimale Spuren von kristallisiertem Methylenblau oder von Neutralrot auf den Objektträger, legte darüber das mit dem frischen Bluttropfen beschickte Deckglas und umrandete mit Wachs. Ein ähnliches Verfahren übte Arnold unter Zuhilfenahme der von ihm vielfach verwendeten Holundermarkplättchen. Dann bildete sich, wiederum auf Pappenheim's Anregung hin, das Verfahren heraus, auf dem Objektträger eine dünnste Schichte einer ganz schwachen alkoholischen Farbstofflösung eintrocknen zu lassen und auf diesen so vorbereiteten Objektträger das Deckglas mit dem frischen Bluttropfen zu bringen. Oder es wurde, wie von Rosin und Bibergeil**), das Deckgläschen in der gleichen Weise vorbehandelt, das frische Blut mit Hilfe eines zweiten

*) Inaug.-Dissertat. Berlin. 1895.
**) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 51. Heft 3 4; (Literatur) Virch. Arch. Bd. 178. 1904; Bibergeil. Dissertat. Kiel. 1903

Deckgläschens in dünner Schichte über das erste ausgestrichen, dieses dann auf einen hohlgeschliffenen Objektträger gebracht und mit Vaselin gegen die Luft abgeschlossen. Zum Studium der Blutplättchen wurde auch der D e e t j e n' sche kochsalz- und phosphorsäurehaltige Agarnährboden mit einem derartigen Farbstoffüberzug versehen. — Zumeist werden nur einzelne Farbstoffe verwendet, so Methylenblau, Neutralrot, Azur, Brillant-Kresylblau, Toluidinblau; viel seltener saure Farbstoffe und Farbstoffgemische — je nach dem Ziele, welches die einzelnen Untersuchungen verfolgen. Sie beschäftigen sich mit den Erythrozyten, Leukozyten und den Plättchen und sind bestrebt, normale und pathologische Eigenschaften dieser Gebilde zu ergründen.

Die vielfach und eine Zeit lang namentlich in Italien von einer ganzen Reihe von Forschern[1]) und mit grossem Eifer durchgeführten Untersuchungen mit diesen Methoden haben aber nur relativ wenig wirklich brauchbare und verläßliche Aufschlüsse zu geben vermocht. Vor allem ist zu berücksichtigen, daß wir es mit absterbenden Zellen zu tun haben und daß Produkte einer allmählichen Nekrobiose dargestellt werden, die sehr leicht mit manchen schon während des Zellebens präformierten Bildungen verwechselt und zusammengeworfen werden können. Ich darf mich deshalb wohl mit einer summarischen kurzen Erwähnung der hauptsächlichsten durch Färbung frischer Blutpräparate gewonnenen Resultate begnügen.

2). Ergebnisse der Färbungen
a) Erythrozyten

Was die r o t e n B l u t k ö r p e r c h e n betrifft, so gelingt es auf diesem Wege, die Erythroblastenkerne, ferner die Polychromasie und eine basophile Granulierung der Erythrozyten zur Darstellung zu bringen. Aber gerade bezüglich der letzteren ist es noch durchaus fraglich, ob sie wesensgleich ist mit der bei der Trockenpräparatfärbung dargestellten Granulierung [2]). N a e g e l i [3]) behauptet ganz kategorisch, die postvital gefärbten basophilen Granula der Erythrozyten haben mit den in den Trockenpräparaten dargestellten absolut nichts zu tun. So einfach aber wird die Sache wohl nicht sein. Es scheint vielmehr, daß bei der postvitalen Färbung verschiedene Dinge dargestellt und als «Granulierung» zusammengefaßt

[1]) s. u.
[2]) s. I. Teil dieser Vorlesungen, S. 254.
[3]) Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, Leipzig 1907.

«Substantia reticulo-filamentosa».

werden. So beschreiben italienische Forscher, unter ihnen Cesaris Demel[1]) und Ferrata[2]), ein mit Brillant-Kresylblau postvital färbbares Fadenwerk in den Erythrozyten, auch den vollkommen normalen («Substantia reticulo-filamentosa»), welches Pappenheim[3]) entweder für Farbstoffniederschläge auf der lipoiden Zellmembran der Erythrozyten, oder aber für den Ausdruck von Koagulationserscheinungen dieser Membran hält. Dieses Fadenwerk ist wohl sicher mit jener basophilen Granulierung der Erythrozyten, die wir im Trockenpräparate färben, nicht identisch. Ebensowenig weiters die von den gleichen Autoren gefundenen, mit Kresylblau metachromatisch rot gefärbten, einzeln oder in geringer Zahl vorhandenen Körnchen, welche ebenfalls mit der lipoiden Hülle der Erythrozyten in irgend einem Zusammenhange stehen dürften. Außer diesen beiden Dingen und etwa noch gelegentlich ebenfalls gefärbten größeren Kerntrümmern oder Kernresten dürften aber auch die wirklichen basophilen Granula im frischen Blutpräparate mit den erwähnten Methoden färbbar sein, so daß es sich im ganzen wirklich um in ihrem Wesen verschiedenartige Bildungen handeln wird. Weitere Untersuchungen haben es übrigens als im höchsten Grade wahrscheinlich erscheinen lassen, daß die Substantia reticulo-filamentosa im wesentlichen der Erythrozyten-Polychromasie entspricht.

b) Blutplättchen.

Bemerkenswerte Beobachtungen machten sowohl Puchberger[1]) als Rosin und Bibergeil an den Blutplättchen. Es zeigte sich, daß die Plättchen aus einer etwa zentral gelegenen färbbaren und körnigen Substanz und einer unregelmäßig begrenzten homogenen unfärbbaren Hülle bestehen, ganz entsprechend den gleichartigen Bildern bei Romanowskyfärbungen. Ferner ließ sich beobachten, daß die ungefärbte homogene Substanz sehr bald aufquoll und runde oder ovale sehr blaß färbbare Scheiben bildete, welche jetzt dem granulierten Anteil seitlich ansitzen oder sich vollständig von ihm lösen, um dann bald vollkommen zu verschwinden. Wenn daraus der Schluß gezogen wird, daß die Blutplättchen selbständige Zellen darstellen, so muß ich dem

[1]) Fol. haem. IV. Suppl. II. 1. 1907 - Italien. Literatur!
[2]) ebendort S. 33.
[3]) ebendort S. 46.
[4]) Virch. Archiv. Bd. 171. 1903.

ebenso entschieden entgegentreten wie bisher; man kann diese Veränderungen an den Plättchen auch im ganz gewöhnlichen ungefärbten Nativpräparate ganz gut beobachten, ich habe sie auch gesehen, seitdem ich überhaupt Blut untersuche, habe darin aber nie etwas anderes, als eine der vollständigen Auflösung vorausgehende Quellung des Plättchenleibes zu finden vermocht.

c) Leukozyten.

An den Granulozyten hat die postvitale Färbung keinerlei Besonderheiten darzustellen vermocht. Die Färbung beginnt, wie bei allen anderen zelligen Elementen, erst beim Beginn des Absterbens. Zuerst wird das Zellprotoplasma diffus gefärbt, wobei sich eine verschieden lange dauernde lebhafte Bewegung der Granula einstellt. Erst dann nimmt bei Verwendung basischer Farbstoffe auch der Kern die Farbe an, während sich das Protoplasma bereits wieder entfärbt. Bei Verwendung saurer Farbstoffe bleiben Protoplasma und Granulationen gefärbt, während der Kern nur wenig Farbstoff aufnimmt. Im Protoplasma aller einkernigen ungranulierten Leukozyten haben italienische Forscher, zunächs Cesaris-Demel und Ferrata*) im Jahre 1905 und 1906—1907 mit Neutralrot oder Brillant-Kresylblau postvital gut färbbare Einschlußkörper von sehr verschiedener Größe beobachtet, welche Ferrata als «plasmosomische Körper» bezeichnet. Ferrata legt diesem Befunde eine so große Bedeutung bei, daß er auf Grund desselben die Behauptung aufstellt, alle einkernigen ungranulierten Elemente mit Einschluß der Übergangsformen, welche eben durchwegs diese plasmosomischen Körper enthalten, besitzen einen einheitlichen Ursprung, und die Verschiedenheit der Formen sei nur der Ausdruck des verschiedenen Alters und des augenblicklichen physiologischen Zustandes der Zellen. Diese Zellfamilie entsteht seiner Meinung nach sowohl in den Lymphdrüsen wie im Knochenmarke und in der Milz, und zwar aus einer schmalrandigen stark basophilen Mutterzelle, in der sich allmählich die plasmosomischen Körper entwickeln, während das Protoplasma wächst und schwächer basophil wird und der Kern eine plumpe Lappung erfährt. In diesen späteren Formen treten neben den plasmosomischen Körpern auch metachromatisch färbbare rundliche Einschlüsse verschiedener

«Plasmosomische Körper.»

*) Ferrata: Virchows Arch. Bd. 187, 1907 und Fol. haem. Bd. 5. H. 7, 1908.

Größe auf. In den gefärbten Präparaten entsprechen die mit Hilfe der Romanowskymethoden darstellbaren Azurgranula den vitalgefärbten plasmosomischen Körpern.

Ich teile diese Beobachtungen und namentlich die daraus gezogenen Schlußfolgerungen mit, ohne daß ich ihnen jene große Beweiskraft und umstürzende Bedeutung beizulegen vermöchte, welche ich für erforderlich halte, um meine wiederholt gekennzeichneten Anschauungen über die gegenseitige Stellung von Lymphozyten und großen einkernigen Leukozyten zum Wanken zu bringen. Ich meine, die umfangreichen Untersuchungen der italienischen Autoren beweisen, daß man bei der Färbung des frischen Blutpräparates in den verschiedensten einkernigen ungranulierten Leukozyten verschieden große, basisch färbbare und zum Teile auch metachromatische Einschlußkörper darstellen kann, welche wahrscheinlich mit dem Alter und der funktionellen Betätigung der Zellen in Zusammenhang stehen und zum Teile mit den Azurkörnchen identisch sein dürften, weiter aber nichts.

Ultramikroskop und Dunkelfeldbeleuchtung.

Damit will ich das Gebiet der Färbungen frischer Blutpräparate verlassen und anschließend nur erwähnen, daß mit dem Fortschreiten der mikroskopischen Technik auch das Ultramikroskop und die Dunkelfeldbeleuchtung zur Untersuchung des Blutes herangezogen wurden. Es liegen über diese Methoden und die mit ihnen erzielten Ergebnisse naturgemäß noch keine zahlreichen und alles umfassenden Arbeiten vor, sondern jeweils nur einzelne Mitteilungen, deren wesentlichsten Inhalt ich in aller Kürze gleich hier wiedergeben zu sollen glaube.

1) Untersuchungen im ultravioletten Lichte

Über Blutuntersuchungen im ultravioletten Lichte liegen Arbeiten vor von Grawitz und Grüneberg*), von Hermann von Schrötter**) und von Werner Rosenthal***). Neue Gesichtspunkte für die

*) Leipzig. 1906. s. Grawitz's Lehrbuch. 3. Aufl. 1906 u. 4. Aufl. 1911.
**) Virch. Arch. Bd. 173. 1906.
***) Festschrift für J. Rosenthal. Leipzig 1906.

Morphologie des Blutes oder für die Physiologie und Pathologie einzelner Zellarten haben sich aus diesen mühsamen Untersuchungen eigentlich nicht ergeben. Immerhin liefern diese Beobachtungen, welche an frischen Blutpräparaten mit den besten Hilfsmitteln und bei sehr starker Vergrößerung ausgeführt wurden, hie und da erfreuliche Bestätigungen mancher vorher auf Grund minder vollkommener Untersuchungsmethoden ausgesprochenen Anschauungen und in mancher Hinsicht Ergänzungen derselben. So berichten Grawitz und Grüneberg, daß sie das Protoplasma der Erythrozyten vollkommen homogen gefunden haben und daß sie einen nukleoiden Inhaltskörper niemals feststellen konnten. Im Gegensatze hiezu ist das Protoplasma der Leukozyten, auch jener, welche bei den üblichen Färbungen keine Granulation aufweisen, niemals vollkommen homogen, sondern läßt eine Ungleichmäßigkeit, einen gewissen Grad von wolkiger Differenzierung erkennen. In den Blutplättchen konnten sie keine Spur einer zelligen Struktur, sondern nur eine fadenartige ungleichmäßige Zusammensetzung feststellen. Die Granulozyten lassen sehr deutlich ihre granuläre Protoplasmadifferenzierung erkennen. Die neutrophilen Granula zeigen genau so wie im nativen Präparate und bei den gewöhnlichen Färbungen wechselnde Größe, sowohl im ganzen in verschiedenen Zellen als auch in einer und derselben Zelle, und außerdem anscheinend auch eine etwas ungleiche Durchlässigkeit für die ultravioletten Strahlen, was auf chemische Verschiedenheiten zurückgeführt wird. Die eosinophilen Granula erscheinen als große, aber doch auch in etwas verschiedenem Grade lichtdurchlässige Körner. Über die Mastzellen wird nicht berichtet. Auch von Kernform und Kernstruktur gibt die Untersuchung im ultravioletten Lichte Bilder, welche mit den sonstigen Erfahrungen übereinstimmen, nur behaupten Grawitz und Grüneberg, daß die Kernform der Polymorphkernigen durchwegs einfacher sei (zumeist nur Hufeisenkern) als im gefärbten Präparate. H. v. Schrötter erwähnt, daß die basophilen Granula dunkel erscheinen, die eosinophilen aber einen dunklen Hof um eine helle Mitte erkennen lassen.

2). Dunkelfeldbeleuchtung.

Die Untersuchungen bei Dunkelfeldbeleuchtung mit Hilfe der von Reichert, Zeiss und Leitz konstruierten Spiegelkondensoren haben sich zunächst teilweise mit der Beobachtung und Deutung der früher

a) Haemokonien. vollkommen unklar gebliebenen Haemokonien beschäftigt. Zuerst sah sie mit Hilfe dieser Methode Raehlmann[1], dann beschäftigten sich mit ihnen sehr eingehend Alfred Neumann[2]), Mühlmann, Reicher und Leva[3]). Aus diesen Untersuchungen geht wohl mit voller Sicherheit hervor, daß die Haemokonien in der Hauptmasse nichts anderes sind als — Fetttröpfchen, welche in verschiedener Größe und verschiedener Menge im Blute kreisen und, wie es scheint, ausschließlich abhängig sind von der alimentären Fetteinfuhr, so daß die meisten Autoren von einer alimentären Lipaemie sprechen. Bei geringerer Fettzufuhr sind die Tröpfchen nur spärlich und zumeist sehr klein, bei Zufuhr gewisser Fettsorten (Butter, Speck, Schweineschmalz) in großer Menge sind sie außerordentlich reichlich vorhanden und zeigen zumeist beträchtliche Größe. Unter normalen Verhältnissen treten die ersten Fetttröpfchen im Blute etwa eine Stunde nach Einfuhr einer fetthaltigen Mahlzeit auf, ihre Menge erreicht nach 2—3 Stunden ihren Höhepunkt; nach 10—15 Stunden sind sie vollkommen oder größtenteils bereits verschwunden, man findet dann kaum in einem Gesichtsfelde ein einziges Körnchen. Jede durch physiologische oder pathologische Verhältnisse bedingte Verzögerung oder Störung (Verringerung) der Fettresorption hat eine Verspätung oder eine Verringerung der Lipaemie zur Folge.

b) Erythrozyten-Nukleoide. Auch für morphologische Studien wurde die Dunkelfeldbeleuchtung herangezogen. Pappenheim[4]) fand mit ihrer Hilfe in manchen Erythrozyten Binnenkörper, welche er als Nukleoide anspricht, und er sowohl als Schilling sprechen auf Grund solcher Beobachtungen den Erythrozyten eine konvex-konkave Napfform zu; Pappenheim allerdings mit der Einschränkung, daß er nicht feststellen konnte, ob nur einzelne oder alle Zellen diese Form besitzen, und ob sie nur ein temporäres Durchgangs- oder ein dauerndes Ruhestadium darstellt.

[1]) Wr. med. Wochenschr. 1905, Nro. 1.

[2]) Zentralbl. f. Physiol. Bd. 21, Nro. 1 und Wr. klin. Wochenschr. 1907, Nro. 28, 1908, Nro. 27.

[3]) Berl. klin. Wochenschr. 1909, Nro. 21.

[4]) Fol. haem. Bd. VI, Heft 2, S. 190, 1908.

Leukozytengranula u. -kerne.

Eingehendere Beobachtungen teilen in zwei Arbeiten Brugsch und Schilling[5]) mit. Die Blutplättchen sind nur schwach sichtbar, bestehen aber aus zwei Anteilen. Auch die ungranulierten Leukozyten lassen sich nur schwer unterscheiden; die größeren, welche wahrscheinlich den grossen einkernigen Leukozyten entsprechen, enthalten zumeist einige lebhaft weißlich glänzende Körnchen, während die übrigen nur feinste Granula erkennen lassen. Die Granula der neutrophilen und eosinophilen Zellen sind an der verschiedenen Größe und die letzteren auch noch an einem rötlichen Farbenton kenntlich. Beim Eintreten amöboider Bewegungen läßt sich deutlich ein granuliertes Endoplasma von einem homogenen Ektoplasma trennen, und zu gleicher Zeit tritt eine flimmernde Molekularbewegung der Granula im ersteren ein. Diese Flimmerung ist ebenso wie die amöboide Bewegung eine mit Strukturveränderung des lebenden Protoplasmas verbundene Erscheinung. Mit dem Zelltode hören beide auf. Auch kann man bei dieser Untersuchungsart an der lebenden Zelle den Zentralapparat als eine runde granulafreie Stelle beobachten, welche immer eine gewisse zentrale Lagerung innerhalb der gesamten Granulationsmasse bewahrt, während der Kern sich vollkommen unabhängig von ihr ganz an das eine Ende der amöboid beweglichen Zelle legen kann. Die Art der Bewegungen der Granula innerhalb des Protoplasmas läßt mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit auf eine vom Zentralkörper gegen die Peripherie radiär angeordnete Fadenstruktur innerhalb des sonst lebhaft beweglichen Protoplasmas schließen. Die Kernstruktur ist nur undeutlich zu sehen, doch läßt sich feststellen, daß die Kernform der polymorphkernigen Zellen bis zu einem gewissen Grade von der amöboiden Bewegung abhängig ist, insoferne als sich breitere Brücken zwischen größeren Kernanteilen ausgleichen können. Ist aber einmal an einer Stelle oder an mehreren eine fadenartige Verdünnung des Kernstabes erfolgt, derart, daß sich die beiden gegenüberliegenden Kernwandteile aneinanderlegen, so bleiben diese Fäden unter allen Umständen erhalten und die durch sie getrennten Kernteile dauernd getrennt. Die Zahl der Kernabschnitte kann also nicht als Maßstab zur Beurteilung des Alters der Zellen dienen, was besonders gegenüber Arneth hervorgehoben wird.

[5]) Fol. haem. Bd. VI. Heft 4 und 5.

Auch über die feinere Struktur der Erythrozyten wurden Untersuchungen bei Dunkelfeldbeleuchtung angestellt, und zwar von Dietrich*). Er kommt zu der Meinung, daß irgend eine Stromastruktur nicht vorhanden ist, daß die Zellen vielmehr aus einer bläschenförmigen Hülle bestehen und einem homogenen, wesentlich vom Haemoglobin dargestellten Inhalte. Bei kernhaltigen Erythrozyten ist der Kern darin suspendiert, mit freien protoplasmatischen Verbindungen bis zum Rande. Das Vorhandensein eines kernartigen Innenkörpers in den reifen Erythrozyten verneint Dietrich ebenso wie das Vorhandensein einer isolierten lipoiden Oberflächenschichte; vielmehr stellt das ganze Protoplasma die semipermeable Hüllschichte dar. Bei der Haemolyse handelt es sich gewöhnlich um eine Diffusion des Haemoglobins durch die nicht sichtlich veränderte Hülle, seltener um ein Platzen der letzteren.

Ich behalte mir vor, auf einzelne der hier berührten Fragen im späteren Texte wieder zurückzukommen.

Viskosimetrie.

Jetzt hätte ich noch über einzelne Fragen der physikalisch-chemischen Blutuntersuchung Ergänzungen anzufügen.

1). Prinzipe

Da hat zunächst die Frage der Blutviskosität, d. h. der inneren Reibung des Blutes, eine gewisse Bedeutung in Theorie und Klinik erlangt, sodaß wir uns mit ihr etwas eingehender beschäftigen müssen.

Der sinnfällige Ausdruck der Viskosität ist der Grad der Dickflüssigkeit; als Vergleichsobjekt dient Wasser, und gemessen wird die Viskosität entweder durch den Vergleich der Durchflußzeiten durch ein gleichweites Kapillarsystem bei bestimmtem Drucke und bestimmter Temperatur, oder aber durch Bestimmung der in einer bekannten Zeit durch dieses

*) S. Verhandlg. d. Deutsch path. Ges. zu Kiel, 1908 u. Berl kl. Wochenschr. 1908, Nro. 31.

System geströmten Flüssigkeitsmengen. Die ersten Untersuchungen über diese Frage am Menschen und der erste Apparat für diese Zwecke stammen von Hirsch und Beck[1]) aus dem Jahre 1900. Doch ist der Apparat für den allgemeinen klinischen Gebrauch zu kompliziert und zu kostspielig, auch ist eine Venenpunktion oder ein Aderlaß notwendig. Infolgedessen blieb die Untersuchung auf einzelne Laboratorien beschränkt. Für den allgemeinen praktischen Gebrauch wurde sie erst dadurch verwertbar, daß neue Apparate von möglichster Einfachheit hergestellt wurden, für welche eine durch Einstich in das Ohrläppchen erhältliche Blutmenge ausreicht. Solche Apparate rühren von Determann[2]) und von Hess[3]) her, und der letztere ist wiederum von mehreren Seiten, so von Münzer und Bloch[4]), umgestaltet worden.

2). Viskosimeter von Determann.

Der Viskosimeter von Determann stellt im Prinzipe eine 0,3—0,5 mm weite Kapillare dar, welche an beiden Enden in je eine längliche Ampulle übergeht, die ihrerseits wieder durch ein weiteres Röhrchen mit der Außenwelt in Verbindung steht. Das eine dieser Röhrchen ist zum Ansaugen mit dem Munde bei der Füllung, das andere zur Anlegung an den aus dem Ohrläppchen quellenden Bluttropfen bestimmt. Die Kapillare ist zur Vermeidung von Temperaturschwankungen in einem Wassermantel eingeschlossen und wird mit Hilfe zweier in der Mitte des Mantels gegenseitig angebrachter Glasfortsätze, von denen der eine als Handgriff dient, der andere einen Thermometer zur Ablesung der Wassertemperatur enthält, auf einem aus zwei Holzgabeln bestehenden Stativ wie ein Rad in seinem Lager aufgehängt, derart, daß die Kapillare vertikal steht. Ist nun die obere Ampulle mit Blut gefüllt, so strömt dieses bei der vertikalen Einstellung vermöge der Schwere und späterhin auch vermöge der Zugwirkung des bereits nach unten geflossenen Teiles langsam durch die Kapillare in die untere Ampulle. Die Durchflußzeit wird gemessen, und durch den Vergleich dieser Durchflußzeit des Blutes mit der bekannten Durchflußzeit des destillierten Wassers bei 20 Grad Celsius gewinnt man den Wert

[1]) D. Arch. f. klin. Med. 1900 u. Münchn. med. Wochenschr. 1900, Nro. 29.
[2]) Kongr. f. inn. Med. 1906 u. 1907, Münchn. med. Wochenschr. 1907, Nro. 23.
[3]) Münchn. med. Wochenschr. 1907, Nro. 32. u. 45.
[4]) Prager med. Wochenschr. 1908, Nro. 3; Med. Klin. 1909, Nro. 9, 10 u. 11.

der relativen Viskosität : ς. — Dieser beträgt für normales Blut im Durchschnitte 4.5 bis 5.0, die Viskosität des Wassers mit 1.0 vorausgesetzt. Etwaige Abweichungen der Wassertemperatur von dem Werte von 20 Grad können an der Hand einer beigegebenen Tabelle in Rechnung gezogen werden. Um die Blutgerinnung zu vermeiden, wird auf das Ohrläppchen vor dem Austritt des Blutes ein winziges Körnchen von trockenem Hirudin gebracht. Ist der Versuch abgelaufen, so kann man den Apparat um 90° drehen, so daß jetzt die früher unten gelegene Ampulle nach oben kommt, und kann sonach den Versuch wiederholen und Kontrollwerte gewinnen. Die zu verwendende Blutmenge ist ganz leicht aus dem Ohrläppchen zu gewinnen; es ist nur darauf zu achten, daß das Läppchen nicht unmittelbar vor der Blutentnahme durch Reiben oder Aetheranwendung abnorm hyperaemisch gemacht wird, weil hiedurch eine Erhöhung des Viskositätswertes herbeigeführt würde. Man wird also, wie das ja auch für die übrigen Blutuntersuchungen notwendig ist, eine kleine Pause zwischen der Reinigung des Läppchens und dem Einstiche einschalten müssen.

[illegible].) Viskosimeter von Hess.

Sehr handlich ist der Apparat von Hess, der in einem leicht transportablen Etui untergebracht ist. Er besteht aus zwei vollkommen gleichweiten und gleichlangen nebeneinander montierten Glaskapillaren, welche beiderseits mit weiteren Glasröhrchen in Verbindung stehen. Das eine Paar dieser Röhrchen (am rechten Kapillarende) ist offen und läuft spitz zu; hier wird durch Vermittlung von gleichweiten Ansatzröhrchen, welche einerseits in einen winzigen Trichter auslaufen und enge genug sind, um sich selbst mit Flüssigkeit anzusaugen, die jedem Kapillarsysteme zugehörige Flüssigkeit dem Apparate zugeführt. Das andere (links von den Kapillaren ausgehende) Röhrchenpaar steht durch ein T-förmiges Verbindungsrohr, in welchem wieder ein Hahn angebracht ist, in Kommunikation und ist andererseits durch einen Schlauch mit einem offenen Gummiballon in Verbindung gebracht. Das eine Kapillarsystem ist für Wasser, das andere für Blut bestimmt. Man geht in folgender Weise vor: Ein Ansatzröhrchen wird mit Wasser gefüllt und mit dem für das Wasser bestimmten Kapillarsysteme in Verbindung gebracht. Der Hahn wird geöffnet und nun wird dadurch, daß man den Ballon zusammendrückt, dann seine Öffnung mit dem Finger

verschließt und jetzt mit dem Druck der Hand langsam nachläßt, das Wasser durch die Kapillare bis in das links anschliessende Rohr gesogen, und zwar genau bis zu der dort angebrachten Marke 0. Dann wird der Hahn geschlossen. An dem ihm zugekehrten Röhrchen des Wassersystems ist eine auch $^1/_{10}$ anzeigende weitere Teilung angebracht, welche bis 7 geht, während das entsprechende Röhrchen des Blutkapillarsystemes eine nur bis 2 gehende Teilung zeigt. Ist also die Wasserkapillare sorgfältig bis zur Marke 0 gefüllt und die Verbindung zwischen beiden Röhrchensytemen abgesperrt, so kann an die Füllung des Blutkapillarsystemes geschritten werden. Das Ansatzröhrchen wird durch Anlegen an den aus dem Ohrläppchen ohne Druck quellenden Tropfen gefüllt, derart, daß in seinem Trichterende die Blutsäule etwas konvex hervorragt, und dann mit dem Trichterende dem zugehörigen Kapillarsysteme angeschlossen. Dann wird bei geschlossenem Hahne in der gleichen Weise wie früher das Blut durch die Kapillare genauestens bis zu der Marke 0 des Röhrchens gesogen. Nunmehr ist das System zum Versuche bereit. Man öffnet jetzt den Verbindungshahn und saugt mit Hilfe des Ballons s e h r l a n g s a m an; dadurch wird die Flüssigkeitssäule in beiden Kapillarsystemen der gleichen Saugwirkung ausgesetzt, und man läßt diese so lange bestehen, bis die Blutsäule genau die Marke 1 erreicht hat. In diesem Augenblicke wird die Saugwirkung ausgesetzt und an dem Wassersysteme abgelesen, bis zu welchem Teilstriche die Wassersäule vorgedrungen war. Der dort abgelesene Wert gibt direkt die relative Viskosität des untersuchten Blutes an. Ist diese abnorm hoch, so würde die Skalenteilung am Wasserkapillarsysteme nicht ausreichen; man wird sich daher mit der Ansaugung der Blutsäule bis zur Marke $^1/_2$, eventuell nur bis zur Marke $^1/_4$ begnügen und den am Wasserkapillarsysteme abgelesenen Wert dann mit 2 bezw. mit 4 zu multiplizieren haben. Da man hier ohne Hirudinzusatz arbeitet, ist die Gefahr der Gerinnung eine ziemlich große, man muß also relativ rasch arbeiten, was eine gute vorherige Einübung mit anderen Flüssigkeiten voraussetzt. Die Kapillaren des Hess'schen Viskosimeters sind wesentlich enger als jene bei Determann. Die Reinigung des Systemes erfolgt in der Weise, daß man das Blut mit Hilfe des Ballons in untergelegte Wattebäuschchen zurückbläst und dann mehrmals Ammoniaklösung durch

die Kapillare saugt. Man läßt das Ammoniak zum Schluße in der Kapillare und entfernt es durch Ausblasen erst vor dem neuerlichen Gebrauche. Das Wasserkapillarsystem kann gefüllt bleiben, man muß beim nächsten Gebrauche das Ende der Wassersäule mit Hilfe des Ballons nur wieder genau auf die 0 - Marke einstellen.

b) Modifikation von Münzer-Bloch.

Die Umgestaltung des Hess'schen Viskosimeters durch Münzer und Bloch besteht im wesentlichen darin, daß die Kapillaren noch viel enger (0,03 mm Durchmesser ungefähr) und auch länger gewählt sind, und daß das ganze System mit einem Wassermantel umgeben und horizontal auf einem Stativ untergebracht ist. Sonst ist das Prinzip das gleiche.

Fehlerquelle.

Über die Vorteile und Nachteile der einzelnen Konstruktionen hat sich eine langwierige physikalische Diskussion entsponnen, auf die ich hier nicht eingehen kann. Sie finden das Wichtigste darüber zusammengefaßt in der Monographie Determanns*) über die «Viskosität des menschlichen Blutes.» Darnach scheint es, daß physikalisch am einwandfreiesten der Apparat von Determann ist, während der Apparat von Hess praktisch am bequemsten zu handhaben sein dürfte. Die Normalwerte der Blutviskosität sind bei allen Apparaten annähernd die gleichen, vorsichtshalber dürfen aber doch zu Vergleichen nur die mit gleichen Apparaten gewonnenen Werte herangezogen werden. Bei wesentlicher Erhöhung der Viskosität gibt aber der Apparat von Determann deutlich höhere Werte als jener von Hess. Man darf das wohl der Hauptsache nach darauf zurückführen, daß die bei Determann als Triebkraft beinahe allein wirksame eigene Schwere des Blutes eine wesentlich geringere Kraft darstellt, als die in ihrer Stärke übrigens unkontrollierbar wechselnde Saugkraft, welche beim Apparate von Hess angewendet wird, und daß diese stärkere Kraft bei letzterem namentlich dann, wenn stark gesogen wird, in den Flüssigkeiten Wirbelbildungen hervorruft, welche eine Verzögerung der Strömung bedingen und stets in der dünneren Flüssigkeit stärker sind als in der visköseren. Bei größeren Viskositätsunterschieden fallen dann die Werte bei Hess relativ zu niedrig aus. Darnach scheint es, daß bei Viskositätssteigerung der Apparat von Determann die richtigeren Werte liefert; doch ist diese Frage wohl noch nicht endgültig entschieden.

*) Wiesbaden, J. F. Bergmann. 1910

5.) Neuer Apparat von Determann.

Heuer hat übrigens Determann*) einen neuen Viskosimeter angegeben, welcher die Vorzüge seines älteren und des Hess'schen Apparates vereinigen soll und dabei den wesentlichsten Mangel des letzteren, die Verwendung des Saugballons, vermeidet. — In einem Wassermantel sind einander parallel zwei gleichweite und gleichlange Kapillarröhrchen mit beiderseitig anschließenden 0.5 mm weiten Ansatzröhrchen montiert; das eine längere Paar dieser letzteren trägt eine Zentimeterteilung. Ein kleiner Thermometer zeigt die Temperatur der Wasserfüllung des Mantels an; sie soll möglichst genau 20° C betragen; einige Zehntelgrade Unterschied bedingen keinen merklichen Fehler. Man füllt nun die nicht graduierten Röhrchen und die Kapillaren bis zu der unterhalb letzterer angebrachten Marke 0 der Skala, das eine mit destilliertem Wasser, das andere mit dem zu untersuchenden Blute. Die Einstellung auf die Marke wird durch abwechselndes Neigen und Aufrichten des Apparates bei zeitweiligem Öffnen und Verschließen des einen Rohrendes mit der Fingerkuppe bewirkt. Ist das beiderseits erreicht, so wird der Apparat vertikal gestellt, die graduierten Röhrchen nach unten, und bleibt so, bis die Blutsäule durch die Kapillare bis zur Marke 1 (oder ½ oder ¼) vorgedrungen ist. In diesem Augenblicke wird der Apparat raschestens horizontal gelegt und dadurch die Strömung unterbrochen; jetzt liest man den Stand der Wassersäule in dem zweiten Kapillarsysteme ab, und dieser gibt unmittelbar (oder mit 2 bzw. 4 multipliziert) den Wert der relativen Viskosität des untersuchten Blutes an.

Hier werden jetzt also wie bei Hess unmittelbar die Durchflußmengen von Wasser und Blut verglichen, aber als Triebkraft wirkt nur die eigene Schwere der Flüssigkeiten. — Bequemer als der Hess'sche dürfte der neue Apparat kaum zu handhaben sein. — Verwenden Sie also jenen Apparat, der Ihnen selbst am besten zusagt, jedenfalls aber üben Sie bei Gebrauch des Apparates von Hess nicht, wie es von Hess empfohlen wird, eine starke, sondern wie das Kagan**) fordert, eine äußerst schwache Saugkraft mittels des Ballones aus.

6.) Theoretische und praktische Bedeutung der Blutviskosität.

Gehen wir nun zu kurzer Besprechung der Fragen über, welche die klinische und praktische Bedeutung der Viskosität

*) Verhandlungen des 28. D. Kongr. f. inn. Mediz. Wiesbaden, 1911.
**) zit. nach Determann.

des Blutes betreffen. Wir müssen uns da zunächst fragen, wodurch sie, bezw. wodurch Änderungen in ihrem Werte hervorgebracht werden können. Da hat sich zunächst gezeigt, daß die Viskositätswerte im großen und ganzen parallele Schwankungen aufweisen wie das spezifische Gewicht, die Erythrozytenzahl, der Haemoglobingehalt des Blutes, daß aber eine genaue Übereinstimmung in diesen Schwankungen nicht besteht. Es liegen da gewiß sehr komplizierte Verhältnisse vor. Im wesentlichen ist es sicher, daß die Viskosität nicht durch die Anzahl der körperlichen Elemente im Blute, sondern durch die Menge der Kolloide in ihm bestimmt wird: lackfarben gemachtes Blut hat eine höhere Viskosität als deckfarbenes. Wenn also im allgemeinen mit der Zunahme der Erythrozytenzahl auch die Viskosität zunimmt, so rührt das daher, daß eben die Erythrozyten eine große Menge von kolloiden Eiweißkörpern enthalten: ein Minus von Erythrozyten kann aber z. B. durch eine verhältnismäßig geringere Zunahme der Leukozytenzahl ausgeglichen oder sogar überkompensiert werden (z. B. bei Leukaemien). Die Zunahme der Viskosität bei Auflösung der Erythrozyten erklärt sich dadurch, daß erst jetzt das freigewordene Haemoglobin mit seinem vollen Werte ungehindert an der Viskositätssteigerung teilnimmt. Aber auch der Salzgehalt des Blutes spielt eine gewisse Rolle insoferne, als es sich herausgestellt hat, daß die Viskosität von Kolloidlösungen bei Abwesenheit von Salzen höher ist als bei deren Anwesenheit, wenn nicht der Salzgehalt seinerseits gar zu hoch steigt; es ist das eine Feststellung, die namentlich den Arbeiten von Pauli*) zu verdanken ist. Ebenso spielt der Gasgehalt insoferne eine Rolle, als kohlensäurereiches Blut höhere Werte liefert als kohlensäurearmes, also arterielles Blut. Von Einfluß auf die Viskositätswerte ist auch die Temperatur; bei Körpertemperatur sind sie niedriger als bei 20° C; Temperaturschwankungen innerhalb geringer Grenzen können unberücksichtigt bleiben.

Medizinisch von der größten Wichtigkeit ist die Frage, welche Bedeutung eine Erhöhung oder Erniedrigung der Blutviskosität für den Kreislauf und für das Zelleben des Organismus besitzt.

Es liegt natürlich ungemein nahe, anzunehmen, daß mit einer bedeutenden Erhöhung der Viskosität auch eine

*) S. Determann-Monographie

bedeutungsvolle Erschwerung des Kreislaufes und erhöhte Anforderungen an die Herzkraft verbunden seien, so daß eine wesentliche Steigerung des Blutdruckes die weitere Folge wäre. Diese Annahme hat sich aber als unrichtig herausgestellt. Der Organismus antwortet auf eine Steigerung der inneren Reibung vielmehr mit Kompensationsmaßregeln, welche diesen Faktor ziemlich vollkommen von einer Einflußnahme auf das Maß der Herzarbeit ausschalten. Die Elastizität des Gefäßsystemes vermag ohneweiters geringe Schwankungen der Viskosität vollkommen unwirksam zu machen, und selbst große Steigerungen werden durch eine Erweiterung der gesamten Gefäßbahn ausgeglichen. Tatsache ist, daß gerade bei jener Erkrankung, welche zu der stärksten Viskositätssteigerung führt, der Erythraemie, weder eine wesentliche Steigerung des Blutdruckes noch eine Herzhypertrophie einzutreten braucht, insolange das Gefäßsystem genügend kompensatorisch einzutreten vermag: die Erweiterung der Strombahn und eine Vergrößerung der Gesamtblutmenge sind die wesentlichen Folgen einer hochgradigen Viskositätssteigerung, nicht aber eine nennenswerte Erhöhung des Blutdruckes. Es ist aber selbstverständlich, daß deshalb, weil die Wirkung auf den Organismus eine andere ist, als man im ersten Augenblicke theoretisch erwarten möchte, ihre Bedeutung nicht geringer wird. Fällt auch die innere Reibung gegenüber dem Widerstande seitens des Kreislaufsystemes und gegenüber der treibenden Kraft des Herzens nicht wesentlich für die Größe des Blutdruckes ins Gewicht, so ist sie für die Regulierung der Blutmenge und der Weite der Kreislaufsbahn von einer umso ausschlaggebenderen Bedeutung. Dieses Prinzip scheint nicht nur bei Viskositätserhöhung sondern auch bei ihrer Erniedrigung zur Geltung zu kommen; wenigstens wurde von Kottmann*) mehrmals bei schweren (perniziösen) Anaemien, die ja naturgemäß eine erniedrigte Viskosität aufweisen, auch eine Herabsetzung der Blutmenge und entsprechende Enge des Gefäßsystemes gefunden. Es ist aber weiterhin nicht zu übersehen, daß die Kompensationseinrichtungen des Organismus nur dann so vollkommen gegenüber der Viskositätssteigerung ausreichen werden, wenn das Kreislaufsystem vollkommen normal ist. Bei Erkrankungen des Gefäßsystemes

*) Korrespondenzblatt für Schweizer Ärzte. 1907. Nro. 4.

oder des Herzens aber wird sich eine Viskositätssteigerung auch im Kreislaufmechanismus und in weiterer Folge vielleicht auch in Bezug auf den Gaswechsel im Organismus zur Geltung zu bringen vermögen.

b) Physiologische Schwankungen.

Es ist vielleicht am Platze, auch darauf hinzuweisen, daß schon unter physiologischen Verhältnissen im Verlaufe des Tages sowohl wie an verschiedenen Tagen beträchtliche Schwankungen der Viskosität vorkommen. Am höchsten scheint sie frühmorgens, am niedrigsten während der Verdauung zu stehen. Bei Bettruhe sind die Schwankungen geringer; starke Muskelarbeit steigert sie mitunter beträchtlich; besonders groß scheinen die Ausschläge bei Funktionsstörungen im Kreislaufsysteme zu sein. Kalte Bäder lösen regelmäßig eine Steigerung, heiße dagegen eine Herabsetzung der Viskositätswerte aus. Die Art der Ernährung scheint einen wesentlichen Einfluß auf die Viskosität nicht zu nehmen, da das Blut offenbar mit großer Konstanz seinen Eiweißgehalt auf der Durchschnittshöhe erhält. Einige Forscher hatten bei Joddarreichung eine Herabsetzung der Viskosität beobachtet und glaubten, damit die günstige Jodwirkung bei Arteriosklerose erklären zu können; weitere Untersuchungen haben aber diese Beobachtungen leider nicht zu bestätigen vermocht. Vielleicht hat der längerdauernde Gebrauch von Mineralwässern einen leicht erniedrigenden Einfluß.

c) Viskosität und Gaswechsel.

Der innigste Zusammenhang aber scheint zwischen Viskosität und Gaswechsel zu bestehen in dem Sinne, daß eine Einschränkung der Sauerstoffzufuhr zum Blute und zu den Geweben eine Vermehrung der Erythrozyten und des Haemoglobingehaltes und damit eine Steigerung der Blutviskosität auslöst. Ist nun zugleich auch eine Funktionsschwäche des Herzens vorhanden, welche eine kompensatorische Beschleunigung des Kreislaufes unmöglich macht oder sogar zu einer Verlangsamung der Blutströmung führt, so liegt hier ein weiterer Grund für Viskositäts- und Zellenzunahme im Blute. Aus diesen Tatsachen erklärt sich sehr leicht die gefundene Viskositätssteigerung im Höhenklima unter gleichzeitiger Vermehrung von Erythrozyten und Haemoglobin, ebenso der gleiche Befund bei Mischungs-Zyanose und bei Herzfehlern im Stadium der Kompensationsstörung. Auf welche Weise dagegen diese Veränderungen bei der Krankheit Erythraemie (Polyzythaemie) zustande kommen, ist bisher noch nicht aufgeklärt.

Jedenfalls vermögen Sauerstoffinhalationen unter solchen Umständen wenigstens vorübergehend die Erythrozytenzahl und die Blutviskosität merklich herabzusetzen.

Damit hätte ich einstweilen das Wichtigste über die Bestimmung der Blutviskosität und über die bisher halbwegs gesicherten Kenntnisse von ihrer Bedeutung unter normalen und krankhaften Verhältnissen mitgeteilt und verweise Sie nochmals bezüglich vieler Einzelheiten auf die Monographie Determanns, der ich auch hier meistenteils gefolgt bin.

Blutplasma und Gerinnung.

Ich möchte mich jetzt noch mit zwei Fragen beschäftigen, welche für die spezielle Pathologie der Blutkrankheiten eine gewisse Bedeutung beanspruchen dürfen.

1.) Bilirubin und Urobilin im Blutplasma.

Wir werden zunächst später bei Besprechung der haemolytischen Anaemien wiederholt davon zu berichten haben, daß sich im Blutserum Bilirubin oder Urobilin nachweisen lasse. Ohne weitere Spezialuntersuchung ist der Gallenfarbstoffgehalt des Blutplasmas, sobald mehr als bloße Spuren vorhanden sind, schon an seiner auffällig gelben, ikterischen Verfärbung zu erkennen, wenn man die Blutzellen absetzen läßt oder abzentrifugiert. In exakter Weise ist dieser Nachweis von Syllaba*) geführt worden, und zwar vermittelst des folgenden Verfahrens. Durch Aderlaß werden 10—15 cm³ Blut entnommen. Man läßt es an einem kühlen Orte sedimentieren und hebt dann 5 cm³ Serum mit einer Pipette ab. Dieses wird mit Wasser auf das Doppelte verdünnt, dann mit Natriumsulfat versetzt und mit Essigsäure angesäuert. Hiedurch wird alles Eiweiß zur Gerinnung gebracht und das Bilirubin wird mit dem Eiweißgerinnsel niedergerissen, während das Urobilin in der obenstehenden Flüssigkeit gelöst bleibt. Man filtriert sonach und kocht das Filtrat auf, um sich zu überzeugen, ob wirklich alles Eiweiß ausgefallen ist. War kein Urobilin vorhanden, so bleibt das Filtrat farblos; ist Urobilin im

* zit. nach Grawitz, Lehrbuch, 4. Auflage.

Blutplasma anwesend, so wird das Filtrat rötlich gefärbt. Der auf dem Filter gesammelte Niederschlag ist bei Fehlen von Bilirubin weiß, bei dessen Vorhandensein gelblich gefärbt. Im letzteren Falle kann der Gallenfarbstoff durch Waschen mit heißem Wasser ausgezogen und neuerlich dadurch nachgewiesen werden, daß seine Lösung mit salzsaurem Alkohol eine Grünfärbung gibt (Biliverdin).

2.) Gerinnungsbestimmungen.

Weiterhin hat die **Gerinnungszeit des Blutes** einiges Interesse gewonnen, namentlich für die Pathologie der haemorrhagischen Diathesen; es sind auch einige neue Verfahren zu deren Bestimmung ausgearbeitet worden, die ich in Kürze anführen möchte.

a) nach Bürker.

Zunächst das Verfahren von Bürker*). Man bringt auf einen hohlgeschliffenen Objektträger in den Hohlschliff einen Tropfen Wasser und läßt auf diesen unmittelbar aus der angestochenen Fingerkuppe, unter möglichster Vermeidung aller Berührung mit der Haut, einen Tropfen Blut fallen. Man mischt mit einem dünn ausgezogenen und vorne mit einem Knopf versehenen Glasstab und bringt den Objektträger unter eine Glasglocke, am besten auch noch auf einen drehbaren Tisch, welcher es ermöglicht, den Objektträger immer um 90° weiter zu drehen. Mit dem stets gereinigten Glasstäbchen streicht man nun in Zwischenräumen von je 30 Sekunden je einmal von einem Rand des Hohlschliffes zum anderen quer durch die Blutmischung, solange, bis mit dem Stäbchen ein erster dünner Faden Fibrin aufgefangen wird. Dieser Zeitpunkt stellt den Beginn der Gerinnung dar. Die Strichrichtung soll jedesmal senkrecht auf die letztgewählte sein, um nicht die Erythrozyten auf eine Seite zusammenzuschieben. Zu diesem Zwecke ist die jedesmalige Drehung des Objektträgers um 90° erwünscht.

[illegible]

Ein ähnliches Verfahren hat Riebes**) ausgearbeitet, nur fängt er den Bluttropfen in Olivenöl auf und arbeitet auf dem heizbaren Objekttische. Sabrazès saugt Blut in mehrere Kapillarröhrchen auf, zerbricht diese in bestimmten Zeiträumen und stellt die Zeit bis zum Sichtbarwerden des ersten Fibrinfadens fest. Noch einfacher geht Brat vor.

*) Pflügers Arch. Bd. 102. Zentralbl. f. Physiol. Bd 21. H. 20. 1907. Münchn. med. Wochenschr. 1908.

**) Münchner med. Wochenschr. 1908. Nro. 38

welcher Blut in mehreren Reagensröhrchen in gleicher Menge auffängt und jetzt die Zeit bestimmt, zu welcher beim langsamen Umkehren des Röhrchens das eben gerinnende Blut nicht mehr ausfließt.

c) nach Werner Schultz.

Eine zwar etwas kompliziertere, aber wie es scheint sehr exakte Methode hat in Grawitz's Laboratorium Werner Schultz ausgearbeitet*). Er hat sich eigene Gerinnungsröhrchen konstruieren lassen, deren Wesen darin besteht, daß ein Glasrohr an einem Ende in etwa 12 kugelige, perlenartige Auftreibungen übergeht, die wieder durch kurze röhrenartige Verbindungsstückchen untereinander zusammenhängen. Es erfordert natürlich von seiten des Glasbläsers eine gewisse Übung, solche kugelige Auftreibungen in möglichst gleicher Größe und gleichmäßiger Anordnung herzustellen. Das ist aber auch das schwierigste an der Methode. Die Röhrchen sind bei der Firma Eberhard, vormals Nippe, in Berlin erhältlich. Die Verbindungsröhrchen zwischen den einzelnen Hohlperlen sind einseitig geritzt. Das Röhrchen muß mit Alkohol und Äther vollkommen gereinigt sein, ebenso das Ohrläppchen, aus welchem der Bluttropfen vollkommen frei, ohne jeden Druck hervorquellen muß. Man saugt die ganze Reihe von Hohlperlen mit dem Blute voll, trocknet außen sorgfältig ab und legt das Röhrchen mit etwas aufgerichtetem Ansatzstücke nieder. Schon früher muß man sich 12 Eprouvetten mit je 1 cm³ physiologischer (0,85—0,9%) Kochsalzlösung bereitgestellt haben. In Zeitabständen von ½—1—2 Minuten wird dann je eine Hohlperle an der eingeritzten Stelle abgebrochen und in ein Röhrchen mit Kochsalzlösung gebracht. Dann wird die Eprouvette solange geschüttelt, bis das ganze Blut aus der Hohlperle in die Kochsalzlösung übergegangen ist, und dabei wird sorgfältig beobachtet, in welcher Perle und zu welcher Zeit die erste Spur von Gerinnung und wo und wann schon eine deutliche Gerinnung bemerkbar ist; schließlich wird das Gerinnsel so groß, daß es gar nicht mehr aus der Perle ausgeschüttelt werden kann, vielmehr annähernd die ganze Perle ausfüllt. Wenn man nun die Zeit von der Füllung der Kapillare bis zum Eintreten der verschiedenen Gerinnungsstadien notiert hat, so kann man sowohl den Eintritt als

*) zit. nach Grawitz, Lehrbuch, 4. Auflage.

den Verlauf und die Zeitdauer des Gerinnungsvorganges bestimmen.

Absolute Gerinnungszeiten hier anzugeben hat gar keinen Zweck, da diese von einer Reihe von äußeren Umständen in hohem Maße abhängen; es ist nur möglich, bei Gebrauch immer derselben Methodik die einzelnen Befunde untereinander zu vergleichen. Den allergrößten Einfluß hat die Art der Blutentnahme auf die Gerinnung, da hiebei ganz außerordentlich verschiedene Mengen von Thrombokinase seitens der Gefäßwand, seitens der Gewebe der Einstichstelle und eventuell von seiten ausgepreßter Lymphe und Gewebsflüssigkeiten geliefert werden. Tatsache ist z. B., daß das durch einen Einstich in Fingerbeere oder Ohrläppchen mit allen Vorsichtsmaßregeln gewonnene Blut um ein Vielfaches rascher gerinnt als das durch Punktion gewonnene Venenblut.

(Theoretisches über den Gerinnungsvorgang.)

Die Lehre von der Blutgerinnung ist besonders durch Morawitz*) weiter ausgearbeitet worden. Man nimmt jetzt an, daß sich außer der flüssigen Vorstufe des Fibrins, dem Fibrinogen, im Blutplasma auch noch Thrombogen vorfindet. Dieses wird erst durch die besonders von seiten der Blutplättchen und der Leukozyten, ebenso aber auch von allen möglichen übrigen Körperzellen (Gefäßwandzellen, allen Gewebszellen) entweder durch Zerfall oder aber durch einen Sekretionsvorgang geliefert. Im kreisenden Blute erfolgt keine Gerinnung, weil höchstens minimale Mengen von Fibrinferment aktiv werden können und diese durch ein Antiferment unwirksam gemacht werden; auch fehlen benetzbare Fremdkörper, welche die Fermentbildung fördern würden. Kommt es aber zu einer Blutung, so entsteht aus den sich massenhaft bildenden Blutplättchenhaufen und aus den Zellen der verletzten Gewebe in reichem Maße Thrombokinase. Diese aktiviert das im Plasma vorhanden gewesene Thrombogen bei Gegenwart der ebenfalls im Plasma vorfindlichen Kalksalze zu Thrombin, also aktivem Fibrinferment, und dieses führt das Fibrinogen in Fibrin über. Im einzelnen sind die Meinungen über die Vorgänge bei der Gerinnung und über die Herkunft der hiebei mitwirkenden Stoffe noch vielfach gegensätzliche. Das Fibrinogen wird teils von der Leber, teils

*) S. Literatur bei Werner Schultz, Kapitel Blutgerinnung in Grawitz's Lehrbuch, 4. Auflage, 1911.

vom myeloiden Gewebe abgeleitet, und zwar von dessen leukoblastischem Apparate; damit bringt man auch die Fibrinvermehrung bei vielen zu Leukozytose führenden Infektionskrankheiten, z. B. bei der Pneumonie, in Zusammenhang und sieht in ihr den Ausdruck einer Vermehrung des Fibrinogens, welche zugleich mit der gesteigerten Leukozytenlieferung als eine Funktion des Markgewebes angesprochen wird. Außerordentlich widersprechend sind die Meinungen über die Bedeutung der Blutplättchen bei der Gerinnung. Während z. B. Bürker ihnen die größte Rolle zuschreibt, da sie alle zur Fibrinbildung notwendigen Stoffe enthalten, läßt ihnen Morawitz neuerlich ebenso wie den Leukozyten nur mehr die Lieferung von Thrombokinase, indes er annimmt, daß das Thrombogen im Blutplasma gelöst kreise. Bedeutungsvoll sind diese Auffassungen insbesondere für die Erklärung der Vorgänge bei der Haemophilie geworden, wovon an anderer Stelle die Rede sein wird.

Zellenbenennung.

Was nun endlich die ganze Lehre von der normalen und pathologischen Histologie des Blutes betrifft, so hat sich gar mancher neue Befund und insbesondere haben sich vielfache Wandlungen in der Deutung einzelner alter Befunde ergeben, doch möchte ich darüber jetzt nur das Allernotwendigste sagen, da ich in den späteren Vorlesungen, teils wenn ich mich mit der Lehre von der Blutbildung und von den biologischen Funktionen der einzelnen zelligen Elemente, teils wenn ich mich mit den Erkrankungen des Blutes und der Blutbildungsorgane beschäftigen werde, Gelegenheit genug haben werde, in passendem Zusammenhange auf diese Dinge zu sprechen zu kommen. Hier seien zunächst nur einige wenige Bemerkungen vorausgeschickt, welche sich der Hauptsache nach auf die Namengebung beziehen.

„Myeloblasten“.

Der Name «lymphoide Markzellen», welchen ich für die noch ungranulierten Vorstufen der Myelozyten der verschiedenen Granulationsarten, also der granulierten

Leukozyten überhaupt, in Vorschlag gebracht hatte, ist nicht durchgedrungen; dagegen hat für diese Zellen der Naegeli'sche Name «Myeloblasten», den ja auch ich nur aus Entgegenkommen gegenüber der von anderen vertretenen unitarischen Lehre fallen ließ, große Verbreitung gefunden. Auch ich habe ihn, um nicht den Eindruck einer eigensinnigen Absonderung zu erwecken, gleichfalls angenommen, obwohl ich der Meinung bin, daß der Name «Leukoblast» für die in Rede stehende Zellart noch weitaus passender und klarer wäre, umsomehr als manche Autoren jetzt die unreifen grossen Lymphozyten (Makrolymphozyten nach Pappenheim) auch mit dem Namen «Lymphoblasten» belegen.

Myeloid oder myeloisch?

An Stelle der bisher üblichen Bezeichnung «myeloid» gebrauchen in neuester Zeit Naegeli und Schridde die Bezeichnung «myeloisch», also auf deutsch «markig» statt wie bisher «markartig». Dabei beschränken sie die Bezeichnungen «myeloisches Gewebe» oder «Myelopoëse» auf die Granulozytenbildung, also nur auf den leukoblastischen Apparat des Knochenmarkgewebes. Ich bin gegen beide Neuerungen, und zwar aus folgenden Gründen: Zunächst einmal ist das Knochenmarkgewebe, wenn es auch zwei Zellbildungsapparate enthält, etwas durchaus Einheitliches und niemals streng in seine einzelnen Systeme zerlegbar. Man kann also wohl von einem erythroblastischen und leukoblastischen Apparate des Markgewebes, aber nicht von zwei verschiedenen Geweben sprechen. Die Bezeichnung «myeloisches Gewebe» bloß für den leukoblastischen Apparat ist also unrichtig: ebenso die im gleichen Sinne gebrauchte Anwendung des Namens «Myelopoëse», welcher in dem ihm zugrunde gelegten Sinne durch «Leukopoëse» zu ersetzen wäre. Für die Gesamtheit des Knochenmarkgewebes an Ort und Stelle oder anderwärts aber paßt der Name «myeloisch» ebenfalls nicht recht: denn dieses Gewebe ist nicht «markig» in dem diesem Worte von den Anatomen gewöhnlich beigelegten Sinne, sondern es ist «knochenmarkartig», also «myeloid». Ich werde mich denn auch weiterhin der diesen Auffassungen entsprechenden Ausdrücke bedienen.

Granulozyten.

Als Zusammenfassung des ganzen Stammes der granulabildenden und granulatragenden Leukozyten hat sich der Name «Granulozyten», der von Pappenheim vorgeschlagen wurde, als bequem erwiesen und wird vielfach gebraucht.

„Große einkernige Leukozyten"

Für die großen mononukleären Leukozyten findet sich jetzt öfters in der Literatur der von mir 1905 der Kürze wegen vorgeschlagene Name «Splenozyten». Aber dieser Name hat auch wieder zu unrichtigen Vorstellungen geführt, indem manche Autoren meinen, ich leite diese Zellen des Blutes ausschließlich von der Milz her, während ich den Namen nur deshalb wählte, weil nach den damaligen Anschauungen große einkernige ungranulierte Zellen, welche den großen Mononukleären des Blutes entsprechen, in der Milzpulpa eine hervorragende Rolle spielen und es demnach nahelag anzunehmen, daß unsere Zellen im Blute zumeist von dorther stammen, wenigstens unter normalen Verhältnissen. Dagegen wollte und will ich ihr Vorkommen anderwärts in den Blutbildungsorganen, so insbesondere im Knochenmark oder auch im perivaskulären Gewebe keinesfalls bestreiten oder in seiner Bedeutung auch nur schmälern. Allerdings war bei meinem Benennungsvorschlag eine gewisse Vorliebe für die Milz mit im Spiele, da dieses für die embryonale und pathologische Blutbildung so hochbedeutsame Organ im Gegensatze zu Mark- und Lymphgewebe noch keine seinen Namen tragende Zellart als Vertreter im Blute hatte. Neuere Untersucher bezweifeln den Zusammenhang und die Identität der Pulpazellen mit den großen Mononukleären des Blutes. Wir müssen diese Frage also vorläufig noch offen lassen, und die Benennung «Splenozyt» soll, wenn sie hie und da gebraucht wird, der Entscheidung der Frage, woher diese Zellen stammen und ins Blut gelangen, in keiner Weise vorgreifen. Von Helly, der diese Zellen mit den Lymphozyten in Verbindung bringt, wurde für sie der Name «leukozytoider Lymphozyt» und von Pappenheim der Name «lymphoider Leukozyt» vorgeschlagen, aber damit ist es noch nicht genug. Pappenheim glaubte seine mehrhundertseitigen Bemühungen um diese spröde Zellform schließlich auch mit einem besonders neuen und kennzeichnenden Namen krönen zu müssen, und so heißen sie jetzt bei ihm und seinen Getreuen: «Monozyten», zu deutsch: «Einzellen»! Es wird mir's wohl kein Mensch, der einen Wert darauf legt, daß das, was er sagt, auch einen Sinn hat, übelnehmen, wenn ich dieses Unding von einem Namen unbedingt ablehne. Ich nenne jetzt unsere Zellen wieder: große einkernige Leukozyten oder abgekürzt: große Einkernige — wie vor vielen Jahren.

Reizungs- und Plasmazellen.

Eine gewisse Rolle spielen in dem modernen Streite über die Entstehung, den Zusammenhang und die Bedeutung der einkernigen ungranulierten Elemente des Blutes die von mir vor 13 Jahren unter dem Namen der Reizungsformen beschriebenen Zellen. Zunächst hat Pappenheim*) sie als identisch mit den Plasmazellen der normalen und krankhaft veränderten Gewebe erklärt, vor allem in Bezugnahme auf die gleiche färberische Reaktion gegenüber Methylgrün-Pyronin. Ich konnte mich ihm insoferne anschließen, als tatsächlich die auffällige Farbenreaktion des Protoplasmas bei allen Färbungen beiden Zelltypen in gleicher Weise zukommt. Aber mit der Annahme der Bezeichnung „Plasmazellen des Blutes" für meine Reizungszellen war ich auf ein gefährliches, umstrittenes Terrain gekommen. Da die Plasmazellen der Gewebe von allen Autoren übereinstimmend als Abkömmlinge von Lymphozyten angesehen werden, folgerte Pappenheim, daß ich meine ursprüngliche Ansicht, die Reizungszellen stammen wahrscheinlich aus dem myeloiden Gewebe und gehören der myeloiden Zellreihe an, aufgegeben habe und meine Zellen nunmehr ebenfalls für Elemente lymphadenoiden Ursprungs halte. Das ist nun durchaus nicht, oder doch nicht durchaus der Fall. Die kleinsten Reizungszellen haben allerdings in ihrer Kernform und Kernstruktur sowie im ganzen Zellhabitus eine ungemeine Ähnlichkeit mit gewöhnlichen Lymphozyten, und ich leugne nicht, daß sie von solchen abstammen können. Für die Mehrzahl meiner Zellen halte ich aber auch jetzt an der Abstammung aus ungranulierten Markelementen, also aus Myeloblasten (lymphoiden Markzellen, Leukoblasten) fest, vor allem wegen der Art und der Umstände ihres Auftretens im kreisenden Blute, welche zusammenfallen mit jenen, unter welchen Myelozyten und unreife Granulozyten überhaupt sowie gelegentlich kernhaltige Erythrozyten in den Kreislauf gelangen. Ich vertrete die Anschauung, daß Myeloblasten ebensogut wie Lymphozyten oder Lymphoblasten eine krankhafte Vermehrung der basophilen Substanz im Protoplasma erfahren können und meine, daß die im Blute kreisenden Reizungszellen wohl weitaus überwiegend myeloblastischer und nur zu einem kleinen Teile lymphozytischer Abstammung seien. Einen noch exklusiveren

*) Virchows Archiv, Bd. 165-166, 1901.

Standpunkt nehmen in dieser Frage Schridde und Naegeli ein, welche die Reizungszellen trotz der gleichen Protoplasmareaktion gänzlich von den Plasmazellen trennen und sie durchwegs als pathologische Myeloblasten auffassen und bezeichnen. Jedenfalls stimmt das mit meiner ursprünglichen Begriffsfassung nicht überein, da ich unter dem Namen «Reizungszellen» alle Zellen des Blutes mit der spezifischen Protoplasmareaktion zusammenfaßte. Ob schließlich wirklich eine Teilung dieses Begriffes wird stattfinden müssen oder nicht, mag die Zukunft lehren. Vorläufig bin ich dafür, alle von mir gemeinten Zellen zusammenfassend entweder als «Reizungszellen» oder als «Blutplasmazellen» zu benennen, je nach Belieben.

Knochenmarks-Riesenzellen.

Aus Zweckmäßigkeitsgründen will ich aber jetzt doch auch einige Bemerkungen über eine Zellart anfügen, welche ich im ersten Teile der Vorlesungen gar nicht erwähnte, weil sie nur ausnahmsweise ins kreisende Blut gelangt und sonst bloß als fixe Parenchymzelle des Knochenmarkes bezw. des krankhafterweise außerhalb des Markes entstehenden myeloiden Gewebes vorkommt. Es sind das die Knochenmarksriesenzellen, für welche von mancher Seite auch der Name Megakaryozyten gebraucht wird. Es handelt sich insbesondere nach den neueren diesbezüglichen Studien von Schridde*), denen ich in der Beschreibung folge, um sicher spezifische Elemente des myeloiden Zellsystemes. Sie dürften von den Myeloblasten oder ihnen ähnlichen Stammformen abzuleiten sein. Ausgezeichnet sind sie erstens durch ihre sehr bedeutende Größe, welche z. B. jene der größten Myelozyten mehrfach übertrifft, zweitens durch die Vielgestaltigkeit ihres Kernes, drittens durch das eigentümliche Verhalten ihres mit einer speziellen, der neutrophilen in mancher Beziehung nahestehenden aber anscheinend mit ihr nicht identischen Granulation ausgestatteten Protoplasmas. Was den Kern betrifft, so ist er nach Schridde in seinen einfachsten Formen bohnen-, keulen- oder hantelförmig, außerdem aber sehr häufig mehrlappig, und in vielen Zellen weist er die kompliziertesten Formen eines mehrfach eingeschnürten und gewundenen Kranzkernes auf. In seltenen Fällen wurde eine unzweifelhafte mitotische Kernteilung beobachtet.

*) Anatom. Hefte, 33. Bd., Heft 99, Wiesbaden 1907.

Das Protoplasma läßt bei der von Schridde angewendeten Azur II-Eosinfärbung in vielen Zellen mit großer Deutlichkeit zwei Anteile unterscheiden: einen zentralen dicht granulierten Teil und einen peripheren ungranulierten, schwach bläulich gefärbten Randsaum. Schridde nimmt an, daß beide Zonen durch eine Membran voneinander geschieden seien. Die Granula in der inneren Zone färben sich schmutzig rot und sind sehr klein; sie sind entweder gleichmäßig verteilt oder liegen in kleinen Gruppen, zwischen denen straßenartig granulafreie Protoplasmazüge verlaufen, oder sie sind in solchen Gruppen förmlich verklumpt und nicht mehr einzeln zu unterscheiden. Manchmal erfüllen die Granula auch das ganze Zellprotoplasma, und die homogene Randzone fehlt.

Die Knochenmarksriesenzellen sind nach mehrfachen Beobachtungen aktiv beweglich, können auch in den Blutkreislauf verschleppt werden und dann gelegentlich massenhaft Kapillarembolien erzeugen. Wenn sich außerhalb des Knochenmarkes pathologischerweise myeloides Gewebe entwickelt, so finden sich in ihm auch immer spärlich Knochenmarksriesenzellen. — Anführen will ich noch, daß J. H. Wright*) die Blutplättchen als Abschnürungsprodukte vom Zelleibe der Knochenmarksriesenzellen betrachtet.

Die ganzen Streitfragen über die unitarische oder dualistische Auffassung von der Entstehung der verschiedenen Zellformen des Blutes und alle damit zusammenhängenden morphologischen und histologischen Fragen werden in den folgenden Vorlesungen neuerlich eine eingehende Erörterung erfahren.

---

*) Boston med. Journal. 1906. Nro. 23.

17. Vorlesung.

(Physiologie und Pathologie der Blutbildung und Blutregeneration.)

Ich habe zwar bei Besprechung der einzelnen im normalen und im krankhaft veränderten Blute vorkommenden Zellarten bereits hie und da Bemerkungen über die Entstehung dieser Gebilde eingestreut, muß Ihnen aber doch jetzt im Zusammenhange eine Darstellung der Blutbildung und Blutneubildung unter normalen und krankhaften Verhältnissen, im uterinen und im extrauterinen Leben geben; denn die Kenntnis dieser Verhältnisse ist von der grundlegendsten Bedeutung für das Verständnis der sogenannten Blutkrankheiten, von welchen ja der zweite Teil unserer Vorlesungen der Hauptsache nach zu handeln hat.

Wir können heute nicht mehr über das kreisende Blut sprechen, ohne dabei immer und immer wieder als integrierenden Bestandteil des Blutes die Blutbildungsorgane zu berücksichtigen. Denn das Blut ist an sich, abgesehen von den allerersten Stadien der embryonalen Entwicklung, während welcher es sich in den eben entstandenen Gefäßen bildet und erneuert, kein selbständiges Gewebe, da jedes Gewebe die Fähigkeit haben muß, die in ihrer Funktion sich abnützenden Gewebsteile zu ersetzen und sich so immer von neuem zu verjüngen. Für das Blut geschieht dies aber nicht im Kreislaufe sondern außerhalb desselben, und zwar während der verschiedenen Zeiten der Entwicklung des Organismus in verschiedenen Gebieten. Die erste Blutbildung erfolgt sogar außerhalb

des Körpers in den Blutinseln des Dottersackes, später geht sie in den Körper selbst über und geschieht in zahlreichen Herden innerhalb verschiedener Organgebiete, welche diese Funktion schließlich an ganz wenige Organe und Gewebsarten abtreten; diese bezeichnen wir dann als blutbildende Gewebe oder als Blutbildungsorgane. Blutbildungsstätten und kreisendes Blut zusammen bilden also zu jeder Zeit und in jedem Sinne «eine untrennbare Gewebseinheit, und das kreisende Blut ist nur der im Dienste des Gesamtorganismus funktionierende Teil dieses Gewebes»*).

Bis zum Anfange dieses Jahrhunderts kannte man zwar im großen und ganzen die Entwicklung der Blutbildungsorgane, aber über die Entstehung der einzelnen Gewebselemente, über ihren Zusammenhang und über den Zusammenhang und die Bedeutung der verschiedenen Blutbildungsstätten herrschten sehr unklare Auffassungen. Es ist das nur natürlich, weil einerseits die genauere Kenntnis der zelligen Elemente des kreisenden Blutes erst bis in die achtziger Jahre des 19. Jahrhunderts zurückreicht, und weil andererseits die histologische Technik bis vor wenigen Jahren nicht über geeignete Methoden verfügte, um die feinen Einzelheiten der Blutzellenhistologie auch im Schnittpräparate zur Darstellung zu bringen. Auch gingen Histologen und klinische Haematologen durchaus getrennte Wege und kümmerten sich wenig umeinander, und daß sich ein Haematologe mit histologischen Untersuchungen beschäftigte, war eine große Seltenheit, wenn man von der mangelhaften Methode der Untersuchung von Ausstrichpräparaten des Quetschsaftes einzelner Blutbildungsorgane absieht. In diesen Präparaten konnte man zwar mit den üblichen haematologischen Methoden färben und untersuchen, aber man bekam einerseits selten vollkommen befriedigende Bilder, andererseits konnte man den organischen Zusammenhang der in den Ausstrichen sichtbaren Zellen unmöglich mit Sicherheit erkennen, sondern war auf mehr minder der Willkür unterworfene Schlüsse angewiesen.

Das ist nun in den letzten Jahren gründlich anders geworden, und dieser erfreuliche Wandel ist in erster Linie darauf

*) Türk: Über Regeneration des Blutes unter normalen und krankhaften Verhältnissen. 2. (klinisches) Referat, erstattet auf der 80. Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte zu Köln. 1908. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. path. Anatomie, 29. Bd. Nro. 21. 1908.

zurückzuführen, daß es gelungen ist, die spezifisch haematologischen Färbungen in geeigneter Ausführung auch in die histologische Technik einzuführen. Jetzt arbeitet man haematologisch und histologisch mit gleichwertigen Methoden, die beiderseits gewonnenen Bilder sind wirklich miteinander vergleichbar, die Granula der Leukozyten sind auch im Schnitte deutlich darstellbar, und der klinisch-haematologischen Beobachtung am Krankenbette kann die histologische Untersuchung der Leichenorgane mit gleichwertigen Mitteln folgen. Ebenso sind für die entwicklungsgeschichtliche und experimentelle Forschung die Wege zum Studium der Blutbildungsorgane geebnet, und jetzt erst können wir an die schwierigen noch der Lösung harrenden Fragen in der Physiologie und Pathologie der Blutbildung und der Blutkrankheiten mit der Aussicht auf baldige Erfolge herantreten.

Histologische Methoden zur Darstellung der Zellgranula in Organschnitten.

Wenn ich mich auch nicht berufen fühle, Ihnen einen Vortrag über Histologie und histologische Technik zu halten, so muß ich doch in aller Kürze auf die modernen Methoden der Untersuchung der Blutbildungsorgane zu sprechen kommen, welche uns das wertvollste Material für die im folgenden zu besprechenden Erkenntnisse geliefert haben.

1.) Untersuchungsmaterial.

Für alle diese Untersuchungsmethoden kommt es darauf an, möglichst frisches Leichenmaterial zur Fixation zu bringen, weil sonst die Granulationsfärbungen und die Darstellung der histologischen Feinheiten überhaupt unmöglich wird. Für die später anzuführende Altmann-Schridde'sche Färbung ist lebenswarmes Material notwendig, für die anderen Färbungen ein möglichst frisches Leichenmaterial — je frischer desto besser in jedem Falle. Der erste Grundsatz muß also sein, die Sektion von Leichen, bei denen eine histologische Untersuchung der Blutbildungsorgane vorgenommen werden soll, möglichst bald dem Tode folgen zu lassen, wenn möglich sofort, wenigstens innerhalb der ersten Stunden. Im ungünstigsten Falle wird es wenigstens gelingen, ein Stück

Knochenmark und einzelne Lymphknoten vor der eigentlichen Sektion der Leiche zu entnehmen und frisch zu fixieren. Das zweite ist, daß man möglichst alle Organe, die überhaupt in Betracht kommen könnten, zur histologischen Untersuchung heranzieht, weil sich unter krankhaften Verhältnissen die Blutbildung nicht auf die eigentlichen Blutbildungsorgane beschränkt, sondern auch in den verschiedensten anderen Organgebieten auftreten kann, am häufigsten außer Knochenmark, Lymphdrüsen und Milz noch in der Leber, in den adenoiden Apparaten der verschiedensten Schleimhäute, im Periost, den Nieren. Auch einzelne andere Organe aufzubewahren wird sich wegen des Vorkommens perivaskulärer Blutbildungsherde empfehlen.

2.) Fixationsmethoden.

Ein dritter wichtiger Punkt ist die Art der Fixation, da nicht alle sonst üblichen Fixationsmethoden für alle hier etwa notwendigen Färbeverfahren geeignet sind. Allerdings ist glücklicherweise die Darstellung der Leukozytengranula, insbesondere der bisher am schwersten darstellbar gewesenen neutrophilen nicht an eine bestimmte Methode der Fixation und an eine bestimmte Art der Färbung gebunden. Aber eine gewisse Auswahl und große Sorgfalt in der Ausführung der Fixationsmethoden ist doch erforderlich, um nicht viel unnütze Mühe aufwenden zu müssen und schließlich doch nur mangelhafte Resultate zu erzielen. Ebenso wichtig sind viertens dünne Schnitte: man bettet ausnahmslos in Paraffin ein und verwendet nur dünnste Schnitte von 2 bis höchstens 5 μ Dicke.

Zur Färbung werden verwendet, entweder Triazid (empfohlen von K. Sternberg), Giemsa-Lösung (empfohlen von Sternberg und Schridde) oder Lösungen von eosinsaurem Methylenblau nach Jenner oder May-Grünwald (empfohlen von Zieler, Assmann, Helly und Fischer). Für diese Färbungen kommen nun folgende Fixationsmethoden in Verwendung: Für Triazid wird Sublimat oder nach Sternberg Sublimat-Pikrinsäure gebraucht, eine Mischung gleicher Teile von gesättigten wässerigen Lösungen beider Substanzen. Für die übrigen Färbungen können verwendet werden Müller-Formol oder Zenker'sche Flüssigkeit, die letztere besonders in einer von Helly angegebenen Modifikation.

[illegible]

Müller-Formol ist eine Mischung von 9 Teilen der Müller'schen Flüssigkeit (Kal. bichrom. 2.5. Natr. sulfur.

1.0, Aq. destill. 100) mit 1 Teil der gewöhnlichen 40% Formollösung; sie ist stets vor Gebrauch frisch herzustellen und ihre Einwirkung erfolgt am besten bei Lichtabschluß. Man legt die möglichst kleinen Gewebsstückchen für einen oder mehrere Tage in diese Mischung, welche man am besten mehrmals wechselt und nach Ablauf eines Tages auch durch reine Müller'sche Flüssigkeit ersetzen kann. Namentlich bei lebensfrischem Material empfiehlt es sich nach Helly, die Fixation während der ersten 24 Stunden bei Bruttemperatur durchzuführen. Dann muß durch mindestens 24 Stunden in fließendem Wasser ausgewaschen werden, worauf Härtung in Alkohol von zunehmender Konzentration (50, 60, 70, 90%) erfolgt.

b) Zenker-Helly

Die Zenker'sche Flüssigkeit, welche außer den Bestandteilen der Müller'schen Flüssigkeit noch 5% Sublimat enthält und kurz vor dem Gebrauche mit je 5 g Eisessig auf 100 g Flüssigkeit versetzt werden soll, kann in dieser Zusammensetzung verwendet werden, oder aber, weil die Essigsäure die Deutlichkeit der Protoplasma- und Granulationsfärbung schädigt, wesentlich besser in der von Helly*) angegebenen Modifikation. Diese besteht darin, daß kurz vor dem jedesmaligen Gebrauche anstatt des Eisessigs 5% Formol (40%ig) zugesetzt werden. Dieses Fixationsmittel läßt man (bei lebensfrischem Material in Bruttemperatur) höchstens 6 Stunden lang einwirken und ersetzt es dann für weitere 18 Stunden durch Zenker'sche Flüssigkeit ohne Essigsäure und ohne Formol. Die Weiterbehandlung ist wie bei gewöhnlicher Zenker'scher Lösung: Jodalkohol und schließlich 70% Alkohol. Jedenfalls aber müssen die Schnitte vor der Färbung 2 Stunden in fließendem und 1/2 Stunde in destilliertem Wasser ausgewaschen werden; dann gelingt die Granulationsfärbung außerordentlich scharf. — Seltener wird zur Fixation auch die Flemming'sche Lösung verwendet.

c) Flemming.

3.) Färbung a) mit Triazid.

Mit Triazid**) färbt man 1—5 Minuten, spült einen Augenblick mit einer Essigsäurelösung 1 : 3000 und dann kurz mit Wasser ab, entwässert rasch in Alkohol, hellt in Xylol oder Toluol auf und bettet ein. Bei gehöriger Übung gelingen

*) S. Helly, Die haematopoët. Organe, Nothnagels Handb. 8. Bd. I. Abtlg. (2. Auflage, 1906).

**) S. Sternberg: Verh. d. Deutschen pathol. Ges. 1903; Zentrbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anatomie, 1905, Nro. 8.

die Granulationsfärbungen stets gut, nur die Mastzellengranula sind ungefärbt. Die Erythrozyten erscheinen gelb.

Viel mehr gebraucht sind aber die Färbungen mit Giemsas oder mit Leishmans Lösung oder mit eosinsaurem Methylenblau. Da in Gewebsschnitten das Azur, soviel ich gesehen habe, bei der Kernfärbung nicht zur Geltung kommt, sondern immer nur das Methylenblau, und da die Granulationsfärbung mit Jenner oder May-Grünwald mindestens ebenso deutlich ist, haben die Azurmethoden vor den letztgenannten keine besonderen Vorzüge.

b) mit Azur II-Eosin nach Schridde.

Schridde*) empfiehlt unter dem Namen der «Azur II-Eosin-Acetonmethode» folgendes Verfahren: Fixation nach Belieben (am besten in Müller-Formol oder auch Zenker-Helly). Färbung mit verdünnter Giemsalösung (2 Tropfen auf je 1 cm³ destilliertes Wasser) durch 20 Minuten. Sorgfältiges Auswaschen in destilliertem Wasser, dann Trocknen mit Filtrierpapier und Behandlung mit säurefreiem Aceton. puriss. (Kahlbaum) durch 1 Minute, wobei keine Entfärbung eintreten darf (diese würde auf das Vorhandensein von Säure hindeuten). Übertragung in säurefreies Xylol oder Toluol und Einbettung in neutralem Kanadabalsam. Die Präparate sind vor Licht geschützt aufzubewahren, ebenso wie alle mit Hilfe der folgenden Methoden hergestellten, da sonst das Methylenblau sehr bald verblaßt. — Das etwas früher von Sternberg angegebene Giemsaverfahren gibt eine mangelhafte Differenzierung der neutrophilen Granula.

c) mit eosinsaurem Methylenblau (a) nach Zieler.

Zieler**) fixiert in Müller-Formol oder Zenker-Helly und färbt 2—3 Minuten in unverdünnter Jenner- oder May-Grünwaldlösung (Grübler). Hierauf wird mit destilliertem Wasser bis zu deutlicher Rotfärbung ausgewaschen, zwischen Filtrierpapier getrocknet, dann in säurefreies Aceton, in welchem noch einige blaue Farbstoffwolken abgehen, und schließlich in Xylol übertragen und in Kanada eingebettet. Die Schnitte können verhältnismäßig dick sein.

β) nach Helly.

Helly***) färbt mit einer Lösung von eosinsaurem Methylenblau von Grübler oder Leitz unverdünnt 10 Minuten bis mehrere Stunden, oder zweckmäßiger mit einer

*) Zentralbl. f. allg. Pathol. und pathol. Anatomie. 1905. Nro. 19.
**) Zentralbl. f. allg. Pathol. und pathol. Anatomie. 1906. Nro. 11.
***) Die haematopoet. Organe (s. o.) S. 64.

verdünnten Lösung (1 Teil : 2 Teile warmes destilliertes Wasser) durch 24 Stunden und behandelt weiter entweder wie bei Triazid (s. o.) oder wie bei Giemsa (s. o. Schridde) nach. Er zieht der farbenkräftigeren Bilder wegen die erstere Variante vor und bemerkt, daß dann der richtige Grad der Differenzierung im absoluten Alkohol erreicht ist, wenn die Schnitte deutlich rotviolett geworden sind.

γ) nach Assmann

Diesem Verfahren im wesentlichen gleichwertig ist jenes von Assmann*). Er färbt 1 Stunde mit 40 gtt reiner Jennerlösung und übergießt dann mit 20 cm³ destillierten Wassers, dem 5 Tropfen einer 1‰-igen Lösung von Essigsäure zugesetzt sind; diese Mischung wirkt 15 Minuten ein. Dann wird das Präparat in 20 cm³ reinen essigsäurehaltigen Wassers, wie es vorher dem Farbstoff zugesetzt war, eingelegt, bis es makroskopisch einen deutlichen Eosinton erkennen läßt, und hernach durch 1 Minute in destilliertem Wasser abgespült. Dann werden die Schnitte mit Filtrierpapier abgetupft, kurz in absolutem Alkohol entwässert, in Xylol aufgehellt und in neutralem Kanadabalsam eingebettet.

δ) nach Fischer

Naegeli empfiehlt besonders das unter seiner Leitung von Fischer**) geübte Verfahren, bei welchem eine Kernvorfärbung mit Alaunkarmin gemacht wird. Fixiert wird in Zenker, Zenker-Helly, Müller-Formol oder Flemming (letzteres speziell für Mast- und Plasmazellfärbung). Zuerst erfolgt eine Kernvorfärbung in Alaunkarmin durch 5—20 Minuten. Dann Abspülen in Wasser und Differenzieren in salzsaurem Alkohol (4 gtt konz. HCL : 100 cm³ 70% Alkohol), bis das Protoplasma farblos erscheint. Auswässern in gewöhnlichem Wasser durch 5—15 Minuten und Abspülen mit destilliertem Wasser. Dann erst erfolgt die eigentliche Hauptfärbung in einer Mischung von: 30 cm³ Aq. destill. mit 7 gtt einer 1‰-igen Essigsäure und 60 gtt May-Grünwaldlösung. Dauer 1—24 Stunden. Abspülen in gewöhnlichem Wasser und Differenzieren in 150 cm³ destillierten Wassers mit 1—2 gtt Eisessig während einiger Sekunden bis Minuten, bis bei Kontrolle unter dem Mikroskope die Granula deutlich hervortreten. Dann Abspülen in destilliertem

*) Münchn. med. Wochenschr. 1906, Nro. 28 und Inauguraldissertat. Leipzig, 1908.

**) s. Naegeli: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, Leipzig, 1907. S. 18/19.

Wasser, Absaugen des Wassers vom Schnitte mit Filtrierpapier, schnelles Entwässern in absolutem Alkohol durch eine bis mehrere Sekunden, je nach der Stärke der Methylenblaufärbung, Aufhellung in säurefreiem Xylol und Einbetten in Kanada. Ist das Methylenblau zu stark in den Vordergrund getreten, so kann man das Präparat noch einige Minuten in einer 1‰-igen wässerigen Eosinlösung nachfärben und dann eventuell noch in Essigsäure differenzieren.

Bei gelungener Färbung nach einem dieser Verfahren mit eosinsaurem Methylenblau sind die neutrophilen Granula in einem roten oder rotvioletten Tone und die eosinophilen in rein rotem Tone sehr deutlich gefärbt, die Mastzellen zumeist ebenfalls gut gefärbt und zwar sattblau. Die Kerne sind hellblau, das basophile Protoplasma ebenfalls blau, besonders deutlich in den Plasmazellen; die Erythrozyten wechseln im Tone zwischen rot und schmutzig gelbgrün.

Die Altmann-Schridde.

Nun muß ich noch eines wesentlich schwierigeren Färbeverfahrens Erwähnung tun, das eine von Schridde*) herrührende Umgestaltung des ursprünglich von Altmann zur Färbung der nach ihm benannten Granula verwendeten Verfahrens darstellt und von Schridde zu dem Zwecke geübt und empfohlen wird, um morphologische Differenzen zwischen den ungranulierten Elementen des myeloiden Gewebes (den Myeloblasten) auf der einen und den Lymphoblasten und Lymphozyten auf der anderen Seite zur Darstellung zu bringen und so diese beiden sonst gar nicht oder sehr schwer zu unterscheidenden Elemente mit Sicherheit trennen zu können. Zur Verwendung geeignet ist ausschließlich lebenswarmes Gewebe. Fixation in Müller-Formol durch 24 Stunden bei 36° C. Auswässern 24 Stunden. Härtung in steigendem Alkohol, und zwar in 60%, 70%, 85%, 96% und absolutem Alkohol und schließlich in Chloroform durch je 1 Stunde. Paraffineinbettung. Schnittdicke nur 1—2 μ. Befestigen der Schnitte auf dem Objektträger. Dann folgen: 1. Einstellen in 1% Osmiumlösung unter Lichtabschluß durch 1 Stunde. 2. Abspülen in destilliertem Wasser und Färbung in Altmann'scher Anilinwasser-Säurefuchsinlösung. (In 100

*) Anatom. Hefte, Bd. 28, 1905 (I. Abtlg., H. 85/86) und Schridde und Naegeli: Haematologische Technik. Jena bei G. Fischer, 1910, wo die ganze histologische Technik ausführlich behandelt wird.

cm³ einer kaltgesättigten und filtrierten Lösung von Anilin in Aqua destill. löst man 20 g Säurefuchsin und filtriert.) Man bringt die Lösung in möglichst hoher Schichte auf den Objektträger, erwärmt innerhalb einer Viertelstunde über der Flamme 5—6 mal, jedesmal bis leichte Dämpfe aufsteigen, und läßt dann vollkommen erkalten. 3.) Dann saugt man den Rest des Farbstoffes mit Filtrierpapier ab, wischt die neben dem Präparate auf dem Objektträger angetrockneten Farbstoffränder weg und differenziert mit Pikrinsäure-Alkohol (1 Teil gesättigter alkoholischer Pikrinsäurelösung + 7 Teile eines 20%igen Alkohols) in der Weise, daß man aus einer Pipette mehrmals reichliche Mengen der Flüssigkeit auf das Präparat bringt, bis dieses einen hell-gelblichroten Ton angenommen hat. 4.) Dann wird rasch in 96%igem Alkohol abgespült, in absolutem Alkohol vollkommen entwässert und nach Durchführung durch Chloroform oder Toluol in Kanadabalsam eingebettet.

Bei gelungener Durchführung dieser Färbung sollen nach Schridde in sämtlichen Zellen der lymphatischen Reihe in der unmittelbaren Umgebung des Kernes dichtgedrängt und in großer Zahl (durchschnittlich 60—80 Stück) fuchsinophile, in einem charakteristisch gelblichroten Tone gefärbte Granula sichtbar sein, deren Größe zwischen jener der neutrophilen und der eosinophilen Granula steht und deren Form eine etwas längliche, plump-stäbchenförmige ist. Sonst sind auch noch die neutrophilen und eosinophilen Granula gefärbt, die neutrophilen verschwinden nur bei zu weit gehender Differenzierung; die Mastzellengranula sind ungefärbt wie bei Triazid. In den Myeloblasten und den Abkömmlingen dieser (Reizungsformen) finden sich nach Schridde niemals irgendwelche Granula.*) Schridde unterscheidet seine für die Lymphozytenreihe als spezifisch bezeichneten Granula scharf von den bei Romanowskyfärbungen dargestellten Azurgranulationen und gründet hauptsächlich auf diese Färbung und ihre Ergebnisse seine ganze streng dualistische Auffassung der weißen Blutzellen.

Er hat auch eine für das periphere Blut verwendbare Modifikation seiner Färbung angegeben**), welche ich hier

*) was allerdings seither als unrichtig erkannt wurde.

**) Münchner med. Wochenschr., 1905, Nro. 26. u. Haematologische Technik (hier bereits eine Verbesserung, die im Texte aufgenommen wurde).

ebenfalls kurz mitteilen will. Dünne Blutausstriche auf dem Objektträger werden ganz frisch in Müller-Formol gebracht, worin sie bei Zimmertemperatur 1—2 Stunden verbleiben. Dann wird einige Minuten in gewöhnlichem und darauf in destilliertem Wasser abgespült und das Präparat auf 30 Minuten unter Lichtabschluß in eine 1%ige Osmiumsäurelösung gelegt und neuerlich kurz abgespült. Hierauf erfolgt die Färbung in der vorher angegebenen Anilinwasser-Säurefuchsinlösung genau in der oben angeführten Weise und auch die Differenzierung wie oben; dann wird schnell in absolutem Alkohol abgespült, durch Toluol oder Xylol gezogen und eingebettet.

Ich komme auf die Ergebnisse dieser Färbungsmethode, welche von anderer Seite (Freifeld, Butterfield, Heineke und E. Meyer) noch mehrfach abgeändert wurde, später in anderem Zusammenhange zurück. Jetzt will ich mich, da die histologischen Vorschriften, soweit sie für unsere Zwecke in Betracht kommen erschöpft sind, sogleich zur Besprechung der Entwicklungsgeschichte der Blutbildungsorgane und der Blutzellen wenden.

Normale Blutbildung im embryonalen u. im extrauterinen Leben.

Sie werden es wohl begreiflich finden, daß ich Ihnen hier nicht die ganze historische Entwicklung der Anschauungen über dieses sehr schwierige Gebiet vor Augen führe, sondern von den früheren Forschungen nur das aufnehme, was sich als bleibend erwiesen hat, und im übrigen mich auf die Ergebnisse der modernsten Untersuchungen, welche bereits mit den neuen Methoden arbeiten, beschränke. Bei der Kürze der Zeit — Sie haben aus meinen eben gegebenen Ausführungen über die Granulationsfärbungen im Schnitte ersehen, daß diese Methoden erst 6 bis 7 Jahre alt sind — können naturgemäß nicht alle in Betracht kommenden Fragen einer definitiven Lösung zugeführt sein, umso weniger, als über die Blutzellen selbst noch immer so ganz verschiedene Anschauungen herrschen und die verschiedenen Autoren gewiß mit

verschiedenen Augen gesehen haben: jeder ein klein wenig von seinem unitarischen oder dualistischen Standpunkte aus, wie es eben, solange Menschen arbeiten, unvermeidlich ist. Dazu kommt noch, daß das Untersuchungsmaterial vielfach ein sehr verschiedenes ist, und daß Ergebnisse der Beobachtungen an Tierembryonen gar zu leicht und zu vollständig auf den Menschen übertragen werden. Es bestehen ja gewiß die größten Analogien in der Entwicklungsgeschichte der höheren Säuger und des Menschen, aber mit absoluter Sicherheit darf man doch die Entwicklungsgänge einzelner Zellarten, die auch in ihrem reifen Zustande in beiden Fällen noch gewisse Unterschiede aufweisen, ohne genügende Kontrolle an Menschenembryonen selbst nicht vom höchststehenden Tiere auf den Menschen übertragen. Noch weniger aber wird das möglich sein, wenn man mit Fischen, Amphibien, Reptilien oder Vögeln als Versuchstieren arbeitet, bei denen ja doch das Blut als solches noch ganz wesentlich vom Menschenblute verschieden ist. Untersuchungen am Menschen aber sind des schwer in geeignetem Zustande und in ununterbrochener Folge zu beschaffenden Materiales halber schwierig; das vorliegende Material ist bei jedem einzelnen Untersucher naturgemäß lückenhaft, und die Resultate und Schlußfolgerungen verschiedener Beobachter lassen sich eben auch nicht ohneweiters miteinander vergleichen und uneingeschränkt zur Vervollständigung der Reihe heranziehen. So werden wir uns denn vorläufig mit einem noch unvollkommenen Bilde zufrieden geben und die Ausfüllung der Lücken der nächsten Zeit überlassen müssen; lange wird sie bei der relativen Vollkommenheit der jetzt zu Gebote stehenden Untersuchungsmethoden und bei dem Eifer, mit welchem an diesen Fragen gerade in den letzten Jahren von verschiedenen Seiten gearbeitet wird, nicht auf sich warten lassen.

Ich möchte in der Weise vorgehen, daß ich Ihnen die Untersuchungen und die darauf basierenden Anschauungen der hervorragendsten Vertreter der Embryologie und Histologie in beiden Lagern nebeneinander stelle und dann den Versuch mache, in beiden Auffassungen das Objektive und das Subjektive so weit als möglich voneinander zu trennen. Auf diese Weise möchte ich alles das hervorheben, was als anerkannte Tatsache zu betrachten ist, und daraus dann meine eigenen Schlüsse ziehen.

Als Hauptvertreter der unitarischen Auffassung muß ich Maximow und seine Schüler anerkennen, als Hauptvertreter der dualistischen Lehre Schridde und Naegeli und deren Mitarbeiter. Maximow*) selbst hat die Entstehung der Blutzellen an Säuger-, hauptsächlich an Kaninchenembryonen verfolgt, während seine Schülerin Wera Dantschakoff mit Hühnerembryonen arbeitete. Schridde machte seine Untersuchungen an Menschenembryonen, ebenso Naegeli und seine Mitarbeiter.

1.) Blutbildung beim Kaninchenembryo nach Maximow.

Maximow schildert die Entstehung der ersten Blutzellen in folgender Weise.**)

a) Provisorische erste Blutbildung im Dottersack und in den Gefäßen überhaupt.

Ihr Entstehungsort sind die Blutinseln der Area opaca des Dottersacks, also eine außerhalb des in Bildung begriffenen Körpers selbst gelegene Partie der Keimblätter. Die Ursprungszellen sind Elemente des in die Falten des mittleren Keimblattes eingelagerten Mesenchyms. Zunächst sind hier alle Zellen einander gleich und bilden solide Zellhaufen: dann werden (Kaninchenembryo von etwa 8 Tagen) die äußeren Zellen abgeplattet und bilden sich zu den Endothelien der ersten Dottersackgefäße um, während die innen gelegenen Zellen sich vollkommen abrunden und allmählich frei werden, indem zwischen sie eine klare Flüssigkeit, das erste Blutplasma abgesondert wird. Zu gleicher Zeit bilden sich im Körper des Embryo ebenfalls die Gefäßanlagen, welche jedoch zunächst ohne Zellinhalt sind, bis die Verbindung mit den Dottersackgefäßen hergestellt ist und die dort gebildeten primitiven Blutzellen eingeschwemmt werden. Mit diesem Namen bezeichnet Maximow die ersten intravaskulären Zellen insolange, als sie keinerlei weitere Umbildung und Differenzierung erfahren haben. Sie vermehren sich durch Mitose und werden anfangs auch noch durch runde Abkömmlinge der Endothelien ergänzt. Sie alle haben einen hellen runden Kern mit Nukleolen und ein schmales, leicht basophiles, haemoglobinfreies Protoplasma. Sehr bald (Kaninchenembryo von rund 10 Tagen) differenzieren sich diese primitiven Blutzellen in zwei Zellarten. Die meisten bekommen einen breiten Zelleib.

*) Fol. haematol. IV. Bd. H. 5. 1907. u. VIII. Bd. H. 2 u. 3. 1909. — Verhandl. d. Berl. anat. Ges. April 1908 (Ref. Fol. haematol. Bd. VI. H. 5). Arch. f. mikrosk. Anatomie. Bd. 73. Bd. 74 u. Bd. 76 (Referate Fol. haem. Bd. 8, Heft 3, Bd. 10, Heft 2 u. 3.)

**) Zusammenfassung, großenteils mit den eigenen Worten des Autors

der Haemoglobin ausarbeitet, die Nukleolen treten zurück und verschwinden allmählich, das Chromatin ordnet sich zu einer regelmäßigen Struktur an. Sie vermehren sich sehr lebhaft, werden sehr haemoglobinreich und bleiben stets sehr groß, während ihr Kern bei den späteren Generationen immer kleiner, die Sphäre undeutlich wird. Das sind also die ersten roten Blutzellen, die *primitiven Erythrozyten* oder *primären Erythroblasten*.

Ein kleinerer Teil der primitiven Blutzellen aber bildet *kein* Haemoglobin; ihr Protoplasma wird vielmehr stark basophil, bleibt schmal und sendet zahlreiche feine zapfenförmige Pseudopodien aus, der Kern bleibt groß, bekommt leichte Kerbungen am Rande, die Nukleolen werden noch größer und deutlicher. Diese Zellen, welche überall zwischen den primären Erythroblasten verstreut liegen, sind die *ersten Leukozyten* des Embryo. Sie entsprechen in ihrem morphologischen Charakter völlig den sogenannten «großen Lymphozyten». «Die ersten Leukozyten entstehen also zu gleicher Zeit und aus denselben Zellen wie die ersten Erythrozyten und ebenfalls intravaskulär, in den Gefäßen der Area vasculosa, außerhalb des Körpers.»

Mit dem Beginne des Kreislaufes werden zunächst die primitiven Blutzellen und dann sehr bald (Kaninchen: 10.—11. Tag), indem diese verschwinden, die primären Erythroblasten und primären Leukozyten in die Gefäße des Körpers eingeschwemmt, doch erscheinen hier die «Lymphozyten» viel seltener als in der Area vasculosa, um erst später (Kaninchen von 13½ Tagen) zahlreicher zu werden. Zu gleicher Zeit schreitet die Blutzellenbildung gegen den Körper des Embryo selbst fort, indem sich in den Dottersackarterien und dann an der ventralen Seite der Aortenwand in deren kaudalem Abschnitte sowie im Herzen selbst eine lebhafte Endothelwucherung einstellt. Die jungen Zellen runden sich ab, werden weggeschwemmt und mischen sich dem kreisenden Blute bei; es sind aber jetzt nicht mehr «primitive Blutzellen», sondern schon echte «große Lymphozyten», ganz dieselben wie die in den Gefäßen der Dottersackwand aus den primitiven Blutzellen entstandenen.

Sehr bald (Kaninchen von 12 Tagen) beginnen sich aus den beschriebenen primären «großen Lymphozyten» die endgültigen roten Blutkörperchen, die *sekundären*

Erythroblasten zu entwickeln, welche dann allmählich die großen, jetzt zumeist mit kleinem piknotischem Kerne ausgestatteten primären Erythroblasten verdrängen, so daß diese beim Kaninchenembryo von annähernd 20 Tagen verschwinden. Die Bildung der endgültigen (sekundären) roten Blutzellen geschieht in der Weise, daß ein großer Teil der aus den «Lymphozyten» durch Wucherung entstehenden Tochterzellen sich in bestimmter Weise qualitativ verändert. Sie werden etwas kleiner, der schmale Protoplasmasaum ist nur mehr schwach basophil, der runde Kern enthält regelmäßig verteilte Chromatinstückchen, die Nukleolen werden bei der weiteren Vermehrung immer weniger deutlich; im Zelleib beginnt die Haemoglobinbildung, allerdings zunächst in sehr geringem Ausmaße. «Es sind Megaloblasten mit sogenannten amblychromatischen Kernen, junge Erythroblasten mit noch fast haemoglobinlosem Protoplasma.» Die Nachkommen dieser hellkernigen Megaloblasten werden immer kleiner, das Protoplasma wird allmählich immer haemoglobinreicher, der Kern immer kleiner und dunkler: es entstehen typische Normoblasten mit trachychromatischen Kernen, die sich jetzt auch selbständig weiter vermehren. Sie verlieren ihren Kern durch Piknose und Ausstoßung und werden auf diese Weise zu den endgültigen kernlosen Erythrozyten. Die freien Kerne werden von Endothelzellen gefressen.

Außer den bisher beschriebenen Zellformen entstehen in den Gefäßen des Dottersackes aus den primitiven Blutzellen und später aus den «Lymphozyten» noch Riesenzellen, von denen namentlich die auf die letzterwähnte Art entstandenen bereits die typischen Charaktere der Megakaryozyten haben.

Diese ganze Zellentwicklung vollzieht sich im Dottersacke sehr rasch, der Übertritt der jüngeren Elemente in den Blutkreislauf aber erfolgt nur ganz allmählich, so daß der Inhalt der Dottersackgefäße jenem der Blutgefäße des Embryo immer um ein gutes Stück in der Entwicklung voraus ist. Zellen der gekörnten polymorphkernigen Leukozytenreihe werden im Dottersack noch nicht gebildet, das geschieht erst später in den vollkommeneren Blutbildungszentren.

Damit ist die blutzellenbildende Funktion der Dottersackwandung abgeschlossen und die ganze weitere Entwicklung wird in den Korper selbst verlegt. Ungefähr zu der gleichen

Zeit, zu welcher sie hier, und zwar in der Leber beginnt, also schon sehr früh, bei einer Körperlänge von 4 bis 5*mm* (Kaninchen und Meerschweinchen), erfolgt an verschiedenen Stellen im Körpermesenchym, wo bisher nur fixe gleichartige Elemente vorhanden waren, durch Abrundung und Mobilisierung einzelner vornehmlich in der Nähe der Gefäße und am Endothel liegender Zellen die Bildung der ersten histiogenen Wanderzellen. Sie entstehen unabhängig von den im Dottersack früher gebildeten «Lymphozyten». Bei Kaninchen und Katze sind sie morphologisch ganz verschieden von den «Lymphozyten» ; sie sind klein, ihr Kern ist hell, seine Membran unregelmässig gefaltet, ihr Protoplasma schwach basophil mit vielen Pseudopodien und hellen Vakuolen. Bei der Ratte sind diese Zellen aber sehr lymphozytenähnlich, nur tragen sie ebenfalls Vakuolen. Vorwiegend entstehen die Wanderzellen aus den hart an den Gefäßwänden liegenden Mesenchymzellen, ja aus den Gefäßendothelien selbst. Maximow hält die früher beschriebenen endovaskulären «großen Lymphozyten» und die extravaskulären Wanderzellen trotz ihres manchmal ganz verschiedenen Aussehens für zwei durchaus gleichwertige Zellarten; in letzter Linie sind beide abgerundete und frei gewordene Mesenchymzellen, die nur unter verschiedenen Existenzbedingungen verschieden aussehen.

b) Blutbildung in der embryonalen Leber und Milz.

Das zweite blutbildende Organ des Säugetierembryo ist also die Leber. Ihre blutbildende Tätigkeit beginnt schon sehr früh, beim Kaninchenembryo mit 12 Tagen. Während jetzt der Dottersack allmählich verödet, erreicht die Blutbildung in der Leber rasch ihren Höhepunkt. Es werden hier zwischen Leberzellen und Blutgefäßkapillaren extravaskulär Erythrozyten, Megakaryozyten und Granulozyten gebildet. Es ist ziemlich schwierig, den Ursprung der ersten Blutzellen in der Leber aufzuklären ; doch kann sich Maximow den Vorgang in folgender Weise deuten: Zwischen den in das gefäßreiche Mesenchym hineinwachsenden Zellbalken der Leberanlage und den Gefäßendothelien bleiben Mesenchymzellen liegen, die zuerst zwischen den jungen Leberzellen sehr schwer zu unterscheiden sind. Bald vergrössern sie sich dann, werden rund und nehmen den Charakter von «großen Lymphozyten» an ; möglicherweise werden solche auch noch aus dem Blute angeschwemmt. Sobald einmal «große Lymphozyten» da sind, ist der Entwicklungsgang der

gleiche wie in den Gefäßen der Blutinseln, aber es entstehen nicht nur Megaloblasten und Normoblasten und deren Abkömmlinge sowie Megakaryozyten, sondern auch gekörnte Leukozyten. Zuerst treten immer die spezialgekörnten (beim Kaninchen also die pseudoeosinophilen) Myelozyten auf und aus ihnen entstehen sofort die entsprechenden polymorphkernigen Leukozyten. Erst später treten in der Leber die eosinophilen und schließlich auch die Mastmyelozyten und Mastleukozyten auf.

Über die Blutbildung in der embryonalen Milz können vorläufig keine genaueren Angaben gemacht werden. Bei Kaninchen und Katze scheint die Milz für die Blutbildung keine große Rolle zu spielen, während sie sich bei Ratte und Maus sehr stark entwickelt und massenhaft große Lymphozyten und gekörnte Myelozyten und Leukozyten enthält. Jedenfalls entwickeln sich in ihr die ersten Blutzellen (Lymphozyten) ebenfalls aus indifferenten Mesenchymzellen, wohl nach demselben Typus wie in den Lymphknoten.

c) Blutbildung im embryonalen Knochenmarke.

Die erste Entwicklung von Blutzellen im embryonalen Knochenmarke, dem dritten und endgültigen Blutbildungsorgane, läßt sich deutlich verfolgen. Sie entstehen aus den lockeren Mesenchymzellen des Perichondriums. Ein Teil von diesen dringt wuchernd in den Knorpel ein, wobei sie dünnwandige Gefäßschlingen dicht umlagern. Während der Knorpelresorption erleiden sie tiefgreifende Veränderungen; ein Teil wird zu Osteoblasten, ein anderer zu Osteoklasten, ein dritter zu Wanderzellen. Diese letzteren sind zuerst klein, dann wachsen sie und verwandeln sich rasch in typische große Lymphozyten und diese kriechen überall zwischen den übrig gebliebenen Mesenchymzellen, die das Stroma liefern, den Osteoblasten und Osteoklasten umher. Die großen Lymphozyten vermehren sich und aus dem größten Teil ihrer Nachkommen entstehen

1.) Megalo- und Normoblasten.

2.) zugleich mit den roten Blutkörperchen, manchmal auch früher die spezialgranulierten Myelozyten und aus diesen die polymorphkernigen entsprechend gekörnten Leukozyten;

3.) echte eosinophile Myelozyten und Leukozyten.

4.) Mastmyelozyten und Mastleukozyten.

5.) Megakaryozyten und endlich

6.) auch typische kleine Lymphozyten.

Zuerst liegen diese verschiedenen Zellen, die durchwegs extravaskulär entstanden sind, einzeln und in lockeren Häufchen zwischen den weiten Gefäßen, bald aber füllen sie diesen Raum vollständig aus. Die Leukozyten und Lymphozyten wandern, wie man sehen kann, durch die Kapillarwand durch, während die roten Blutkörperchen anscheinend dadurch in den Kreislauf gelangen, daß sich das dünne Endothel an einigen Stellen auflockert und die darunter liegenden Zellhaufen vom Blute einfach weggespült werden.

Gegen Ende der Tragzeit wird die Knochenmarkfläche immer größer und die Leber wird von der Blutbildung immer mehr entlastet, sodaß man in ihr bei neugeborenen Säugern meist nur noch Reste ihrer Blutbildungsherde findet.

Bisher sind bei der Blutbildung hauptsächlich die Elemente des sogenannten myeloiden Gewebes entstanden. Tatsache ist, daß kleine Lymphozyten in großen Mengen im Organismus erst relativ spät entstehen. Zuerst erscheinen sie, wie bereits erwähnt, in etwas größerer Zahl im Knochenmarke, je später desto zahlreicher. In besonders großen Mengen erscheinen sie aber in der Thymus und in den Lymphknoten.

d) Die embryonale Thymus.

Die T h y m u s ist zuerst ein rein epitheliales Organ. Dann aber (Kaninchenembryo von 14—15 Tagen) entstehen in ihrer Umgebung vornehmlich aus dem Endothel und Perithel der benachbarten Gefäße im Mesenchym kleine histiogene Wanderzellen. Diese wandern in die epitheliale Anlage ein und verwandeln sich hier in kürzester Zeit sämtlich in typische große Lymphozyten. Das sind die gleichen Zellen wie ursprünglich in der Leber, nur sind hier augenscheinlich die Existenzbedingungen für diese Zellen ganz andere wie dort, denn die Lymphozyten erzeugen in der Thymus, obwohl sie äußerst stark wuchern, niemals Erythroblasten und nur sehr spärlich Granulozyten, sonst immer nur ihresgleichen. Sie infiltrieren das ganze Organ, werden bei ihrer Wucherung immer kleiner und kleiner, und schließlich bekommt man unzählbare Mengen typischer kleiner Lymphozyten, die ins Blut ausgeschwemmt werden.

e) Entstehung der Lymphknoten.

Die Entstehung der L y m p h k n o t e n wird an entsprechenden Stellen des Bindegewebes zuerst durch das Auftreten weiter dünnwandiger Lymphgefäße eingeleitet. In der Umgebung der lezteren findet man nun überall eine ganz unzweideutige

Entstehung von Wanderzellen aus besonderen indifferenten fixen Zellen des Bindegewebes, die größtenteils entweder dem Endothel der benachbarten Blutgefäße angehören oder ihm wenigstens von außen eng anliegen. Die Wanderzellen sind vom Anfang an recht polymorph: meistenteils bekommt man zuerst ganz kleine hellkernige, protoplasmaarme amoeboide Elemente, die wuchern und sich dabei zum größten Teile unmittelbar in typische dunkelkernige kleine Lymphozyten verwandeln und durch Einwanderung in die Lymphspalten gelangen; sie können sich später auch überall in große Lymphozyten umbilden. Zwischen beiden sieht man an solchen Stellen die mannigfaltigsten Übergangsformen. — Andererseits sieht man aber auch Umwandlung der kleinen Wanderzellen in große Lymphozyten, die ihrerseits erst wieder die kleinen Lymphozyten liefern. Jedenfalls sind jedoch zur Erzeugung von kleinen Lymphozyten beim Embryo große Lymphozyten gar nicht unbedingt notwendig. «D i e g r o ß e n u n d d i e k l e i n e n L y m p h o z y t e n s i n d a l s o b l o ß v e r s c h i e d e n e E n t w i c k l u n g s z u s t ä n d e e i n e r e i n z i g e n Z e l l a r t». In den embryonalen Lymphknoten verwandelt sich ein Teil der Lymphozyten auch in Erythroblasten und in spezialgranulierte sowie in eosinophile und basophile Myelozyten und Leukozyten.

f) Rolle des embryonalen Bindegewebes. Wanderzellen.

Über die Entwicklung der im B i n d e g e w e b e vorkommenden Zellen berichtet M a x i m o w im weiteren noch folgendes:

Die histiogenen Wanderzellen sind trotz ihrer Polymorphie doch vollkommen wesensgleich mit den großen und kleinen Lymphozyten, in die sie sich unter den verschiedensten Verhältnissen direkt und indirekt verwandeln und zu denen eine Reihe von Übergangsformen hinüberführt. An ganz bestimmten Stellen, nämlich in den besprochenen Blutbildungsorganen, nimmt die Wanderzellenbildung einen ganz besonderen, spezifischen, von den jeweiligen lokalen Bedingungen abhängigen Verlauf mit entsprechenden Resultaten: dabei ist aber die ursprüngliche Wanderzelle die gleiche, ob sie nun zur Bildung von myeloidem oder von lymphatischem Gewebe führt. Blut und Bindegewebe stehen durch die Wanderzellen fortwährend in regem Zellaustausche, indem einesteils Wanderzellen und Lymphozyten in das Blut einwandern, andererseits letztere auch wieder aus dem Blute in die Gewebe dringen können.

In frühen Embryonalstadien findet man im Bindegewebe bei Katzen- und Kaninchenembryonen an einzelnen Stellen auch eine voreilige, überstürzte Leukozytenbildung ohne typisches Myelozytenstadium. Große Blutbildungsherde findet man besonders bei Katzenembryonen intramuskulär in der Umgebung großer Gefäße; sie bestehen zuerst aus Ansammlungen von Lymphozyten, die sich dann zum kleineren Teile in spezialgekörnte Myelozyten und Leukozyten, zum größeren Teile unter fortgesetzter Wucherung in Megaloblasten, Normoblasten und schließlich kernlose Erythrozyten verwandeln. Diese letzteren werden hier größtenteils von histiogenen Wanderzellen gefressen. In späteren embryonalen Stadien hört diese abortive Blutbildung im Bindegewebe allmählich auf. Aus den Mesenchymzellen werden Fibroblasten, die zwischen ihnen in der Nähe der Gefäße vorhandenen Wanderzellen verwandeln sich unter Abplattung und Aussendung von Ausläufern in seßhafte Elemente, die sogenannten «ruhenden Wanderzellen» oder Klasmatozyten; noch andre werden ebenfalls zu Fibroblasten.

f) Histiogene Mastzellen, Eosinophile und Plasmazellen.

Anhangsweise spricht Maximow noch über histiogene Mastzellen, Eosinophile und Plasmazellen. Er läßt die ersten histiogenen Mastzellen im jungen Bindegewebe aus lymphozytenähnlichen Wanderzellen entstehen. Ihre Form ist sehr verschieden, zum Teil sehr unregelmäßig, der Kern chromatinarm; sie können auf diesem Wege selbst in den blutbereitenden Organen und im lymphatischen Gewebe entstehen, während erst später oder zu gleicher Zeit sich in der blutbildenden Zellmasse Mastmyelozyten und aus ihnen Mastleukozyten anscheinend ganz selbständig und unabhängig entwickeln. Ob aber diese beiden Mastzellenarten, die histiogene und die haematogene, nicht doch aus einer gemeinsamen Stammform entstehen, ist vorläufig nicht zu entscheiden. Plasmazellen treten meist erst nach der Geburt auf, und zwar überall, wo sich Lymphozyten finden, einerlei ob es sich um Bindegewebe oder blutbildende Organe handelt. Die eosinophilen Zellen des Bindegewebes sind sämtlich gewöhnliche ausgewanderte eosinophile Leukozyten. Lokale Entstehung vereinzelter eosinophiler Zellen im Bindegewebe erfolgt, gerade so wie das vorher für die spezialgekörnten Leukozyten gezeigt wurde, nur in frühen Embryonalstadien.

Die Bildung von histiogenen Wanderzellen vollzieht sich anfänglich überall im Körper, am reichlichsten in der Haut und Unterhaut, spärlicher im Bindegewebe der inneren Organe. Im späteren embryonalen Leben wird aber ihre Bildung wesentlich eingeengt. Sie beschränkt sich erstens auf das Perithel der Gefäße und zweitens insbesondere auf ganz bestimmte Gebiete, wo augenscheinlich besondere Bedingungen herrschen — außer den schon besprochenen Blutbildungsorganen später noch auf die Darmwand und die sonstigen Stätten des lymphadenoiden Gewebes. Im gewöhnlichen Bindegewebe erlischt ihre Bildung zuletzt auch an den Blutgefäßen noch während des fötalen Lebens vollkommen; aber auch in den Blutbildungsorganen hört diese Fähigkeit der fixen Zellen mit der Zeit wahrscheinlich ganz auf, wenigstens unter normaden Verhältnissen. Die Abkömmlinge der Wanderzellen, die Lymphozyten, besitzen eben ein genügendes selbständiges Regenerationsvermögen und sie behalten die Fähigkeit zur Entwicklung in den verschiedensten Richtungen für immer.

Soweit zunächst die Ergebnisse von Maximows Untersuchungen.

11.) Blutbildung beim Hühnchen-embryo nach Vera Dantschakoff.

Ich habe ihren wesentlichen Inhalt, wie ich glaube, mit der größten Objektivität wiedergegeben. Anschließen möchte ich sogleich einen kürzer gefaßten Auszug aus den Arbeiten von Wera Dantschakoff*), einer Schülerin Maximows, die in dessen Laboratorium die Entwicklung des Blutes und des Bindegewebes beim Hühnchenembryo mit den gleichen Methoden verfolgt hat. Sie kommt in den meisten wesentlichen Punkten zu den gleichen Ergebnissen wie Maximow, immerhin aber sind einige Abweichungen festzustellen, welche wohl zum Teile in der Verschiedenheit des Materiales begründet sind, zum Teile aber doch Unterschiede in der Auffassung bedeuten.

a) Die erste Blutbildungsperiode.

Die erste Blutzellenbildung erfolgt auch hier in den Blutinseln der Dottersackwand. Deren äußere Mesenchymzellen werden zu Gefäßendothelien, die innerhalb gelegenen Zellen durchaus zu typischen großen Lymphozyten. Eigentliche morphologisch gekennzeichnete primitive Blutzellen, aus denen

*) Fol. haematol. IV. Jahrgang, Supplementheft 2, 1907; Verhandl. d. Berl. anatom. Ges., April 1908 (Ref. Fol. haem. Bd. VI. H. 5. 1908). Anatom. Hefte. Bd 37. H. 113 (Ref. Fol. haem. Bd. VI. H. 5, 1908). Archiv. f. mikrosk. Anatomie, Bd. 73 und 74 (Ref. Fol. haem. Bd. 8. Heft 3 u. Bd. 9. Heft 4.)

einerseits die primären Erythroblasten, andererseits erst die großen Lymphozyten hervorgehen, gibt es hier nicht; die ersten Blutzellen sind direkt große Lymphozyten. Aus ihnen entwickeln sich innerhalb der Gefäße ausschließlich Erythroblasten, und zwar zuerst noch sehr vom definitiven Typus abweichende großkernige und haemoglobinarme primäre Erythroblasten; dann aus den allmählich sich etwas weiter differenzierenden und dabei verkleinernden großen Lymphozyten immer mehr dem definitiven Typus sich nähernde Erythroblastenstämme. Eine scharfe Trennung zwischen primären und definitiven Erythroblasten wie bei den Säugern gibt es also hier nicht, ebensowenig aber gehen aus den morphologisch tieferstehenden haemoglobinführenden Zellstämmen durch differenzierende Teilung morphologisch höherstehende Stämme hervor; diese vielmehr entstehen immer nur aus etwas weiter differenzierten haemoglobinfreien großen Lymphozyten, deren Kerne bei der Wucherung immer chromatinreicher und etwas kleiner werden und den Nukleolus verlieren. Aus den außerhalb der Kapillarwände liegengebliebenen großen Lymphozyten der Blutinseln entstehen keine Erythroblasten, sondern vom 5. Tage der Bebrütung an spezialgranulierte (beim Hühnchen mit stäbchenförmigen oxyphilen Granulationen versehene) Myelozyten und Leukozyten. Die Erythroblasten- und Granulozytenbildung ist räumlich zunächst vollkommen getrennt, und Granulozytenbildung erfolgt extravaskulär im Gegensatze zu den Säugerembryonen auch schon in der Dottersackwand.

Mit dem Übergang der Blutbildung auf den Körper des Embryo geht die Bildung von Wanderzellen aus den ursprünglich nur fixen indifferenten Mesenchymzellen einher. Der Ausgangspunkt der im Körperinneren erfolgenden Blutbildung ist eine Mesenchymzelle oder eine Blutgefäßwandzelle, ein Element, welches seinem Ursprunge nach den Blutinselzellen nahesteht. Die dauernde Blutbildung speziell ist an die Gefäßwandzellen (Endothelien) geknüpft, und es entstehen auch im Körper die Erythroblasten intra- und die Granulozyten extravaskulär; doch gibt es vorübergehend an verschiedenen Stellen des Mesenchyms auch extravaskuläre, von Gefäßendothelien abzuleitende Blutbildungsherde, in denen neben Granulozyten auch Erythroblasten entstehen, die zum Teile auffällig klein sind. Diese gelangen aber nicht in den Kreislauf, sondern werden phagozytiert.

Die Wanderzellen treten beim Hühnchen von vorneherein in zwei verschiedenen morphologischen Typen auf: 1.) als **Lymphozytoide Wanderzellen** mit rundem oder ovalem, chromatinarmem, nukleolentragendem Kerne und dicht-retikulärem, stark basophilem Protoplasma, morphologisch also vollkommen dem Typus der großen Lymphozyten entsprechend. Sie entstehen nur in den frühesten embryonalen Entwicklungsstufen aus den gewöhnlichen ästigen Mesenchymzellen, später ausschließlich aus Gefäßwandzellen; die Gefäßendothelien behalten die Fähigkeit zur Bildung makrolymphozytoider Zellen aber für das ganze Leben. 2.) als **histiotope Wanderzellen**. Diese sind viel kleiner als die lymphozytoiden, ziemlich polymorph, ihr Kern ist dunkler, chromatinreicher, rund oder oval, ihr Protoplasma schwächer basophil und enthält Vakuolen. Sie entstehen aus den ästigen indifferenten Mesenchymzellen selbst noch in späten Stadien der Bebrütung. Für ihre morphologischen Verschiedenheiten sind hauptsächlich Ort und Zeit der Entstehung maßgebend; ihre Hauptfunktion ist die Phagozytose. In späteren Stadien wird ihr Kern chromatinreicher und kleiner. Trotz der großen Form- und Entstehungsunterschiede zwischen lymphozytoiden und histiotopen Wanderzellen bestehen einzelne Zwischenstufen und es ist wahrscheinlich, daß die eine Zellart in die andere übergehen kann.

Bildung des lymphadenoiden Gewebes.

Vom 10.—12. Tage der Bebrütung an werden die großen Lymphozyten im Bindegewebe immer seltener, einerseits weil sie sich in Erythroblasten und Granulozyten verwandelt haben, hauptsächlich aber, weil sie sich jetzt speziell an jenen Stellen, wo sich später das lymphadenoide Gewebe ausbildet und sammelt, fast gleichzeitig zu **kleinen** Lymphozyten differenzieren. Der Kern wird viel kleiner, das Chromatin ordnet sich in typischer Weise zu dreieckigen Schollen, das Kernkörperchen geht verloren, das Protoplasma wird sehr schmal. Die kleinen Lymphozyten in Thymus, Bindegewebe und Blut sind untereinander vollkommen identisch, und zwischen den einzelnen Gebieten besteht Zellaustausch. Auch die kleinen Lymphozyten sind in verschiedener Richtung weiter entwicklungsfähig, aber gewöhnlich in anderem Sinne als die grossen Lymphozyten. Während aus diesen intravaskulär und vorübergehend stellenweise auch extravaskulär Erythroblasten und stets extravaskulär spezialgranulierte Myelozyten

und Leukozyten entstehen, entwickeln sich aus den kleinen Lymphozyten niemals Erythroblasten oder Erythrozyten, dagegen Plasmazellen, (rundkernige) Eosinophile und Mastzellen sowie neuerlich histiotope Wanderzellen. Ob sie sich auch wieder in große Lymphozyten umwandeln können, ist nicht zu bestimmen. Die Mastzellen sind beim Hühnchen sehr verschieden groß: die in Thymus und Knochenmark sehr klein, die im Blute, im lockeren Bindegewebe und in der Darmwand öfters sehr groß; doch ist es unmöglich, beim Hühnchen zwei Arten von Mastzellen, eine histiogene und eine haematogene aufzustellen, alle sind vielmehr prinzipiell von gleichem Habitus, insbesondere haben alle den gleichen kleinen runden Kern.

c) Blutbildung im Knochenmarke.

Auch bei der Entstehung des embryonalen Knochenmarkes ist der Ausgangspunkt der Blutbildung die indifferente Mesenchymzelle. Sie rundet sich ab und verwandelt sich in die gemeinsame Stammzelle aller Elemente des Blutes, die ihre Fähigkeit zu vielseitiger Differenzierung während der ganzen Zeit der aktiven Knochenmarktätigkeit beibehält. Diese Zelle wird als «Haemoblast» bezeichnet, ist aber nichts anderes als ein großer Lymphozyt, und dieser ist auch hier vollkommen gleich dem großen Lymphozyten der ersten Entwicklungszeit. Aus ihm entstehen räumlich gut getrennt einerseits die Erythroblasten, deren Vorstufen sich immer mehr bis zur Normoblastengröße verkleinern, und anderseits die verschiedenen Granulozytenformen auf dem Wege über die entsprechend gekörnten Myelozyten, außerdem aber auch kleine Lymphozyten und Plasmazellen. Aus sehr kleinen lymphozytenartigen Zellen (Thromboblasten) entwickeln sich die Thrombozyten. — Die kleinen Lymphozyten differenzieren sich wieder mannigfaltig, indem sie innerhalb der Gefäße in Erythroblasten und Thrombozyten und außerhalb der Gefäße auch direkt in kleine neutrophile und eosinophile Myelozyten und Leukozyten übergehen; man kann also grosse Myelozyten, die aus großen Lymphozyten entstanden sind, und kleine Myelozyten unterscheiden.

d) Postembryonale Blutbildung.

Im postembryonalen Leben tritt allerdings bei den Vögeln eine gewisse Scheidung ein. Während im Knochenmarke des Embryos die Lymphozyten unregelmäßig zwischen den anderen Zellen verteilt lagen, bilden sie später kleine follikelartige paramyeloide Inseln bis zu Stecknadelkopfgröße, die gewöhnlich von einem Saume granulierter Zellen umgeben sind.

In diesen Herden sind hauptsächlich kleine und nur in geringerer Zahl auch große Lymphozyten vorhanden, welche letzteren hier offenbar die Rolle von «Lymphoblasten» spielen. Wenn man sie mit jenen ungranulierten Zellen vergleicht, welche die Vorstufen der Myelozyten bilden, also den «Myeloblasten», so kann man im erwachsenen Huhn ziemlich leicht gewisse morphologische Unterschiede zwischen beiden feststellen. Trotzdem finden sich unter ihnen auch dann noch immer auch die embryonalen Stammzellen, aus welchen beide durch Differenzierung hervorgehen; der Ausgangspunkt der myeloiden und der lymphadenoiden Zellen ist also ein gemeinsamer.

Diesen beiden großen Arbeiten gegenüber, in denen die zuerst von Saxer*) geltend gemachte Bedeutung der sogenannten primären Wanderzellen für die Blutbildung in einem ausgedehnten Maße anerkannt und spezifiziert wird, und deren Grundton in der immer wiederkehrenden Behauptung zu suchen ist, die Stammzelle aller Elemente der Blutbildungsorgane und des Blutes sei der indifferente und in ganz verschiedener Richtung differenzierungsfähige große Lymphozyt — diesen Arbeiten gegenüber ist von Naegeli und von Schridde auf Grund ihrer eigenen embryologischen Untersuchungen am Menschen für diesen ein durchaus anderer Standpunkt über die Entstehung und den Zusammenhang der einzelnen zelligen Elemente der Blutbildungsorgane und des Blutes ausgebildet worden und wird von ihnen an den verschiedensten Stellen mit großer Schärfe und Sicherheit vertreten. Sie schließen sich in ihren Folgerungen eng an die zuerst von Ehrlich behauptete strenge Trennung von granulierten Leukozyten und Lymphozyten an und gehen in gewissem Sinne noch wesentlich weiter als Ehrlich, indem sie behaupten, auch die Entwicklung dieser beiden Zellsysteme sei eine durchaus getrennte, sie haben funktionell und morphologisch durchaus verschiedene Stammformen, welche einander als Myeloblasten und Lymphoblasten gegenübergestellt werden.

II. Embryonale und spätere Blutbildung beim Menschen nach Schridde.

Ich will bei der Darstellung der Anschauungen dieser Autoren mit den Untersuchungen Schridde's beginnen, obwohl sie zeitlich später einsetzen, weil dieser Forscher seine

*) Anatom. Anzeiger 1895; Zentralbl. f. allg. Pathol. und pathol. Anatomie 1896, Anatom. Hefte, VI 1896.

Beobachtungen an Embryonen sehr früher Entwicklungsperioden in lückenloser Reihe durchgeführt und einheitlich zusammenfassend dargestellt hat. Ich folge seiner an zwei verschiedenen Orten, nämlich auf der 11. Tagung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft in Dresden 1907 und auf der 80. Versammlung Deutscher Naturforscher und Ärzte in Köln 1908 in verschiedener Ausführlichkeit vorgetragenen Zusammenfassung.

Schridde betont einleitend seine Anschauung, daß man Ergebnisse der embryologischen Untersuchung bei Tieren niemals ohneweiters auf den Menschen übertragen dürfe, weil die Zellentwicklung selbst bei vollkommen gleichartigen Endprodukten doch eine wesentlich verschiedene sein könne. Er läßt also für die Lehre von der Blutbildung beim Menschen nur histologische Untersuchungen am Menschen selbst als maßgebend gelten.

a) Provisorische intravaskuläre Blutbildung der ersten Embryonalzeit.

Die erste Blutzellenbildung beim menschlichen Embryo geschieht im Dottersack. Es bilden sich mit spindeligen Zellen ausgekleidete Hohlräume, die zunächst nur eine zellfreie Flüssigkeit enthalten. Bald aber entwickeln sich als Abkömmlinge der Gefäßwandzellen die ersten Blutzellen: die primären Erythroblasten. Sie entsprechen den Megaloblasten Ehrlichs, sind 2 bis 4 mal so groß als normale Erythrozyten, haben einen großen hellen Kern mit Kernkörperchen und ein anfänglich deutlich basophiles und nur sehr schwach haemoglobinhaltiges Protoplasma. Sie vermehren sich durch Mitose und ergänzen sich außerdem durch Neubildung aus den Gefäßwandzellen. Vollkommen haemoglobinfreie Zellen konnten auch in den frühesten Stadien, bei einem Embryo von 1 *mm* Körperlänge, nicht gefunden werden. Man kann gelegentlich die Entstehung der primären Erythroblasten aus Gefäßwandzellen unmittelbar beobachten. Diese Zellen sind dann ganz auffällig groß, wölben sich in das Lumen der Bluträume stark vor, haben ein homogenes und bereits leicht haemoglobinhaltiges Protoplasma und einen Kern, der große Ähnlichkeit mit einem Erythroblastenkern besitzt. Diese Bildung von primären Erythroblasten aus Gefäßwandzellen tritt später immer mehr zurück, die Erythroblasten vermehren sich dann überwiegend selbständig durch mitotische Teilung. Sie werden sehr haemoglobinreich,

bleiben dabei groß, der Kern zeigt Bilder von Karyorrhexis, bleibt aber bei den primären Erythroblasten immer in der Zelle erhalten.

Diese Erythroblastenbildung schreitet rasch vom Dottersack durch den Bauchstiel gegen den Körper zu fort und wird auch in den neugebildeten Gefäßen des Körpers weitergeführt. Bis zu einer Fötusgröße von 10 *mm* finden sich in den Gefäßen nur primäre Erythroblasten. Eine extravaskuläre Blutzellenbildung hat nirgends statt. Nirgends zeigen sich außerhalb der Gefäße irgendwelche Zellen, die mit jetzt oder später auftretenden Blutzellen in irgendwelche Beziehung gebracht werden könnten.

b) Myeloische Blutzellenbildung in Leber, Milz u. Knochenmark.

Bei Embryonen von 11 bis 12 *mm* Länge tritt die Blutzellenbildung in eine neue Phase, und zwar durch den Beginn einer extravaskulären Neubildung in der Leber. Diese bestand bisher nur aus Leberzellen und Gefäßkapillaren ohne jedes andere mesenchymale Element. Jetzt treten zwischen Gefäßwandzellen und Leberzellen allerorts kleine Zellherde auf, die aus typischen Myeloblasten, Erythroblasten und Riesenzellen bestehen. Diese Zellen stellen eine ganz neue Generation von Blutelementen dar und gleichen bis ins kleinste den gleichbenannten Zellen des extrauterinen Lebens. Genaueres Studium zeigt, daß sie alle, und zwar zu gleicher Zeit, von den Gefäßwandzellen extravaskulär gebildet werden. Die sekundären Erythroblasten und die Myeloblasten liegen zumeist gesondert in kleinen Zellhäufchen, die Riesenzellen mehr einzeln; die Erythroblasten haben ein basophiles Protoplasma und den vollständig typischen Kern der späteren Normoblasten, die Myeloblasten lassen zunächst noch niemals eine Granulationsbildung erkennen, die Riesenzellen gleichen in Bezug auf Kern und Protoplasma vollkommen den spezifischen Knochenmarksriesenzellen. Von diesen neugebildeten Zellen gelangen zuerst die sekundären Erythroblasten (Normoblasten) in die Gefäße und verdrängen allmählich die primären Erythroblasten, welche anscheinend zu Beginn des dritten Fötalmonats aus dem Kreislaufe verschwunden sind. Wann sich aus den Myeloblasten die ersten Myelozyten bilden, läßt sich vorläufig nicht sicherstellen, jedenfalls also erst jenseits einer Körperlänge von 13 *mm*.

Zunächst ist die Leber das einzige Blutbildungsorgan des Körpers. In der Folge treten aber fast überall im embryonalen

Körper Blutbildungsherde auf, dort wo Mesenchym vorhanden ist, am reichlichsten in Mesenterium und Netz. Im dritten Fötalmonate beginnt auch die Entwicklung des Knochenmarkes. Zuerst werden die Gefäße gebildet, um welche herum dann ebenso wie in der Leber Myeloblasten, Erythroblasten und Riesenzellen entstehen. Über die Entwicklung der Milz läßt sich noch nichts Sicheres behaupten, nur das, daß sie im 5. und 6. Embryonalmonate reichlich myeloisches Gewebe besitzt. Die Thymus*) ist niemals ein blutzellenbildendes Organ; sie produziert weder Erythrozyten noch Leukozyten, und die kleinen Zellen in ihr sind keine Lymphozyten, weil sie niemals die von Schridde mit seiner Modifikation der Altmann'schen Färbungsmethode entdeckten spezifischen Lymphozytengranula besitzen.

Je mehr sich das Knochenmark entwickelt und wächst, desto mehr nimmt die blutbildende Tätigkeit alles anderen fötalen Gewebes ab. Es schwinden die im Bindegewebe zerstreuten Blutbildungsherde, die Milz hat schon mit dem 7. Monat fast ganz aufgehört, myeloische Zellen zu bilden; nur die Leber bewahrt noch einen Rest von blutbildender Tätigkeit, die selbst beim Neugeborenen nicht ganz verschwunden zu sein braucht.

Das ist die Entwicklungsgeschichte des myeloischen Gewebes beim Menschen.

c) Entwicklung der lymphatischen Zellbildung.

Das lymphatische Gewebe entsteht bedeutend später als das myeloische und seine Entwicklung kennzeichnet den Eintritt der dritten Blutbildungsperiode. In welche Zeit allerdings die erste Bildung von Lymphozyten fällt, darüber läßt sich noch keine bestimmte Auskunft geben. Doch treten bemerkenswerterweise in den um die Blutgefäße herum gelegenen myeloischen Gewebsherden niemals Lymphozyten auf. Diese bilden sich vielmehr ausschließlich um Lymphgefäße herum, und zwar treten zuerst nur kleine Lymphozyten auf. Eine Gruppierung zu Knötchen, zu Follikeln scheint sich erst im 6. Monat einzustellen, und auch diese Follikel sind nur aus kleinen Lymphozyten aufgebaut.

Es haben also nur die Elemente des myeloischen Gewebes eine gemeinsame Stammzelle: die Blutgefäßwandzelle. Die Ursprungszelle der Lymphozyten dürfte in den

* Schridde sagt übrigens: der Thymus.

Lymphgefäßwandzellen zu suchen sein: «jedenfalls sind lymphatisches und myeloisches Gewebe zwei aufs strengste zu scheidende Parenchyme, die auch in den frühesten Fötalepochen niemals irgend eine Gemeinsamkeit haben». Und die Frage nach einer gemeinsamen Stammzelle aller Blutelemente ist als in ablehnendem Sinne entschieden zu betrachten.

c) Blutbildung im extrauterinen Leben.

Im Extrauterinleben ist das hauptsächlichste Blutbildungsorgan das Knochenmark. Je nach dem Alter ist seine Zusammensetzung verschieden. Noch in den letzten Fötalmonaten bestehen die Knochenmarkszellen zu 70—90% aus Myeloblasten; daneben sind in wechselnder Menge auch neutrophile, eosinophile und basophile Myelozyten und entsprechend gekörnte Leukozyten sowie Erythroblasten und Erythrozyten vorhanden. Auch im frühesten Kindesalter überwiegen unter den Leukozyten noch die Myeloblasten, nach und nach nehmen aber die granulierten Zellen immer mehr zu, so daß im späteren Leben nur noch kleinere Herde von Myeloblasten zu finden sind.

Der Entwicklungsgang der einzelnen Zellarten des Knochenmarkes ist im fötalen und extrauterinen Leben gleich und gestaltet sich folgendermaßen.

Die Riesenzellen behalten ihre Gestalt immer bei.

Die Erythroblasten entstehen zunächst aus schwachbasophilen Erythroblasten mit typisch strukturiertem Kern. Diese bilden Haemoglobin. Beide Zellformen sind teilungsfähig; im späteren Leben ruht aber die Vermehrung bereits hauptsächlich auf den haemoglobinführenden Zellen. Die Entkernung geschieht durch Piknose, Karyorrhexis und Karyolyse; Kernausstoßung kommt nicht vor. Der kernlose Erythrozyt hat nicht eine bikonkave Scheiben- sondern eine konvexkonkave Napfform, wie sie schon früher R i n d f l e i s c h und W e i d e n r e i c h angenommen haben.

Die sämtlichen drei Granulationsarten der Leukozyten entstehen aus dem Myeloblasten durch eine dreifache granuläre Differenzierung. Der Myeloblast hat niemals Altmann-Schridde'sche Granula. Dadurch unterscheidet er sich am wesentlichsten von dem später zu beschreibenden Lymphoblasten. Überdies hat er auch ein stärker basophiles Protoplasma und blässer färbbare Nukleolen. Aus ihm entstehen durch allmähliche Granulationsbildung unter Rückgang der Protoplasmabasophilie die drei Arten von Myelozyten und aus

diesen auf dem bekannten Wege die drei polymorphkernigen Leukozytenarten. Im späteren Leben sind die Hauptträger der Granulozytenbildung die bereits granulierten Myelozyten, während die Myeloblasten immer mehr zurücktreten.

Die Ausbreitung des Knochenmarkes ist im kindlichen Alter am größten; später geht sie immer mehr zurück, so daß schließlich beim Erwachsenen nur mehr in den platten Knochen, in den Rippen und in den Wirbeln funktionierendes Mark vorhanden ist. Im Greisenalter kann es auch hier atrophieren und dann kommt es zu kompensatorischen Neubildungsversuchen im Marke der Röhrenknochen, bei denen jedoch viel weniger Erythroblasten als Myelozyten gebildet werden.

Die Lymphozytenbildung erfolgt in den Follikeln der Lymphknoten, der Milz, der Schleimhäute. Man unterscheidet hier das Keimzentrum, in welchem die Neubildung geschieht, und eine periphere Reifungszone. Die Keimzentrumzellen werden auch als Lymphoblasten bezeichnet; sie stellen aber keine eigene Differenzierungsstufe dar, wie auf der anderen Seite die Myeloblasten, keine eigene Zellart, sondern nur Teilungsstadien der kleinen Lymphozyten. Der Kern der Lymphoblasten ist groß und hell, das Protoplasma ist schwach basophil und läßt am Kerne namentlich auf einer Seite einen schmalen hellen Hof erkennen, in welchem hier wie bei den Lymphozyten die spezifischen Altmann-Schridde'schen Granula gelegen sind. Die Lymphozyten haben einen kleinen runden, chromatinreichen und nukleolenhaltigen Kern.

Als ein für beide blutbildenden Parenchyme geltendes Gesetz, das sowohl unter normalen als unter krankhaften Verhältnissen gilt, stellt S c h r i d d e den Satz auf, daß alle Blutzellenbildung an jedem beliebigen Orte aus dort autochthonen Zellen erfolgt und niemals aus Zellen, die aus dem Kreislaufe eingewandert sind. E i n e K o l o n i s a t i o n o d e r M e t a s t a s i e r u n g e r f o l g t n i c h t. Wenn pathologischerweise irgendwo die Bildung von myeloischem Parenchym geschieht, so geht sie ebenso wie in embryonaler Zeit von Zellen der Gefäßkapillaren aus, was nach embryologischen Untersuchungen schon M. B. S c h m i d t*) annahm. Entweder

*) Zieglers Beiträge, Bd. 11, 1891.

sind noch undifferenziert gebliebene Gefäßwandzellen vorhanden gewesen, die ihre ursprüngliche Potenz wieder entfalten, oder aber es kommt zu einer Wieder-Entdifferenzierung bereits differenziert gewesener Endothelien zu polyvalent differenzierungsfähigen Gefäßwandzellen (sogenannte indirekte Metaplasie).

IV. Embryonale und spätere Blutbildung beim Menschen nach Naegeli.

Naegeli*), der in vielen Punkten mit Schridde übereinstimmt und in manchen Ansichten Schridde vorausgegangen ist, bekennt sich, zum großen Teile auf Grund eigener oder unter seiner Leitung durchgeführter embryologischer Untersuchungen, zu folgenden Anschauungen über die Bildung der roten Blutkörperchen:

a) Erythrozytenbildung.

Zunächst nimmt er Köllikers Anschauung an, daß von den primitiven Zellen der ersten Gefäßanlagen die peripheren zu Endothelien, die zentralen zu haemoglobinlosen «Bildungszellen», den Vorstufen der Erythroblasten werden. Aus den Bildungszellen gehen durch Haemoglobinaufnahme die ersten Erythroblasten hervor, welche den Typus der Megaloblasten darstellen. Durch wiederholte Teilung entstehen aus ihnen allmählich immer reifere Erythroblastengenerationen, schließlich die wohlcharakterisierten Normoblasten, während die früheren Generationen allmählich verschwinden. Aber selbst beim erwachsenen Menschen finden sich hie und da auch unter normalen Verhältnissen noch spärliche Megaloblasten im Knochenmarke. Die Erythropoëse erfolgt zunächst ausschließlich intrakapillär aus Bildungszellen und bereits vorhandenen Erythroblasten, niemals aus Endothelien. Die primären Erythroblasten sind nicht Kinder, sondern Schwestern der Endothelzellen. Leukozyten gibt es zu dieser Zeit im Blute noch nicht, eine Ableitung der Erythroblasten aus Leukozyten oder Lymphozyten ist also völlig unmöglich. Die Erythropoëse geht von den Kapillaren der Dottersackwand zunächst auf das ganze Kapillarsystem des Körpers über und konzentrirt sich dann in den

*) S. vor allem: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. I. Hälfte. Leipzig 1907, ferner: Die „Anaemie“ in Nothnagels Handbuch. 8. Bd. I. Abtlg. I. Teil. II. Aufl. 1909. Weiters: Deutsche med. Wochenschr. 1909. Korrespbl. f. Schweizer Ärzte 1901. Verhdlg. d. 83. Kongresses f. innere Medizin, München 1906. Außerdem von seinen Schülern: „Über die Histologie des embryonalen Knochenmarkes,“ Inaug.-Diss. v. Kamilla Horwitz, Wr. med. Wochenschr. 1904. „Über die Entwicklung der embryonalen Milz,“ Inaug.-Diss. v. S. Liftschitz. Zürich 1906. „Über die Bildung der roten u. weißen Blutzellen in der embryonalen menschlichen Leber“, Inaug.-Diss. v. R. Wain, Zürich, 1906.

Kapillaren bestimmter Organanlagen; zunächst in der Leber, dann später auch in der Milzpulpa und schließlich vom dritten Monate an hauptsächlich im Knochenmarke. Auch hier erfolgt die Erythrozytenbildung i n n e r h a l b der von Endothel ausgekleideten Bluträume. Später scheinen die Kapillarwände zu verschwinden und es treten alle Knochenmarkzellen mindestens mit den Knochenmarkvenen in direkte Verbindung und machen in ihnen ihre letzte Reifung durch. Lymphdrüsen und Thymus haben keine selbständige Erythrozytenbildung. Im späteren fötalen Leben erlischt die Erythrozytenbildung überall sonst im Organismus, zuletzt in der Leber, und bleibt nur im Knochenmarke für das ganze Leben bestehen. Ein Übergang von Leukozyten oder Lymphozyten in Erythroblasten oder Erythrozyten erfolgt auch in späteren Phasen der Entwicklung niemals; die Erythrozyten sind prinzipiell von den Leukozyten zu trennen, für welche Ansicht auch noch die ausschließlich extravaskuläre Entstehung der Leukozyten gegenüber der ausschließlich intravaskulären Bildung der Erythrozyten spricht.

b) Leukozytenbildung.

Die Leukozytenbildung erfolgt wesentlich später als die erste Erythrozytenbildung. Es ist aber nicht zu bestimmen, welche Leukozytenart zuerst im Blute auftritt. Beim Fötus von 6½ cm Länge fand N a e g e l i bereits granulierte Leukozyten im Blute, also noch vor Anlage des Knochenmarkes, und schon beim Embryo von 2.7 cm Länge, vor Anlage der Milz und des Knochenmarkes, konnte er eine sehr lebhafte myeloide Funktion der Leber feststellen. «Zum weitaus dominierenden Teile sind die myeloiden intrakapillär gelegenen Zellen der Leber und Milz kleine ungranulierte Elemente, wie auch die embryonalen Knochenmarkzellen zunächst überwiegend granulafrei sind und nur etwa die Größe roter Blutkörperchen haben. Daneben aber gibt es schon sehr früh perivaskuläre myeloide Bildungen. Man kann sie in der Umgebung der Blutgefäße der embryonalen Leber schon bei einer Fötuslänge von 2.7 cm erkennen. Alsdann sind sie im Besitze granulierter Myelozyten, während solche Zellen intravaskulär noch überaus spärlich vorkommen. Damit ist die perivaskuläre Genese der myeloiden Bildungen sichergestellt». In frühester Embryonalzeit kommen solche perivaskuläre Myelozytenlager im Organismus weit verbreitet vor, und es können auch fern von Gefäßen im jungen embryonalen Bindegewebe Erythropoëse

und Myelopoëse beobachtet werden (Naegeli und Fischer*). Später ist aber die Myelopoëse auf wenige Organe beschränkt: zunächst auf die Leber, dann kommt die Milz dazu, die bei Embryonen von 27—30 cm Länge ein rein myeloides Organ darstellt, endlich das Knochenmark, das die Myelopoëse definitiv übernimmt, während sie in der Milz und schließlich auch in der Leber zur Rückbildung gelangt — bis auf einzelne verschwindende Reste in der Milz (v. Ebner, Sternberg, Dominici). In Lymphdrüsen- und Thymusparenchym fehlen myeloide Gewebsbildungen, es kommen nur frühzeitig in Begleitung der Gefäße auch hier adventitielle myeloide Lager vor, welche aber mit dem spezifischen Organparenchym nichts zu tun haben.

b) Bildung des lymphatischen Gewebes.

Während also die Bildung von myeloiden Leukozyten beinahe ausschließlich im engsten Anschlusse an die Blutgefäße vor sich geht, geschieht die Bildung des lymphatischen Gewebes von dem myeloiden jederzeit strenge getrennt, anscheinend im Anschlusse an die Lymphbahnen. Die Anfänge seiner Entstehung sind unklar. Später ist zunächst die Thymus eine Hauptbildungsstätte der Lymphozyten. Die ersten Lymphozyten sind überall kleine Zellen; erst bei stärkerer Vermehrung kommt es zur Bildung von großen Lymphozyten und von Keimzentren. Lymphdrüsen bilden sich beim Menschen vom 3. Embryonalmonate an. Zuerst treten auch hier nur kleine Zellen auf, erst später Keimzentren. Dann kommt es zur Bildung von lymphatischen Herden (Follikeln) in der Milz, die erst entstehen, wenn die Myelopoëse der Pulpa ihren Höhepunkt schon überschritten hat, und die mit den myeloiden Bildungen der Pulpa in keinerlei Verbindung treten. In der embryonalen Leber und im Knochenmarke fehlen alle lymphatischen Formationen. Während sich das myeloide Gewebe schon vor der Geburt auf das Knochenmark beschränkt, breitet sich das lymphatische auch nach der Geburt noch immer weiter aus, insbesondere in den Schleimhäuten.

Aus der Embryologie geht sonach in zwingender Weise hervor, daß beim Menschen myeloides Gewebe ontogenetisch vor den lymphatischen Bildungen angelegt ist. Das myeloide Gewebe kann also kein höher differenziertes lymphatisches sein. Die Lehre Saxers von der Bedeutung der primären

*) s. Naegeli in Nothnagels Handbuch, 8. Bd., 1. Heft, II. Auflage.

Wanderzellen für die Blutbildung lehnt Naegeli entschieden ab. Bezüglich der postembryonalen Neubildung von myeloiden Zellagern außerhalb des Knochenmarkes schließt sich Naegeli vollkommen an Marchand*) an, der die leukozytoiden Adventitiazellen der Gefäße für den Ausgangspunkt solcher Bildungen erklärt. Myelozytenlager kommen selbst in der Umgebung dicker Gefäße vor. Ob adventitiell myeloische Zellen und Lymphozyten aus einer und derselben Zelle oder aber aus verschiedenen Stammformen hervorgehen, bleibt unentschieden. Ebenso wird die Möglichkeit nicht geleugnet, daß Schridde mit seiner Annahme, solche Bildungen können aus undifferenziert erhalten gebliebenen Gefäßwandzellen oder aus entdifferenzierten und wieder umwandlungsfähig gewordenen Gefäßendothelien hervorgehen, recht habe. Diese Frage muß erst die Zukunft entscheiden.

Wie wir sehen, bestehen also auch zwischen Naegeli und Schridde in manchen Punkten beträchtliche Unterschiede der Beobachtungen und Auffassungen, in den Hauptsachen aber sind sie eines Sinnes: sie erkennen keine gemeinsame Stammzelle für die Elemente des myeloiden und des lymphatischen Gewebes an, trennen vielmehr beide in der schärfsten Weise vom Anfange der embryonalen Entwicklung an und bestreiten jeden Übergang zwischen Zellen des lymphatischen und des myeloiden Systems.

Wie groß der Gegensatz zwischen dieser streng dualistischen (polyphyletischen) Anschauung und der monophyletischen oder unitarischen Auffassung von seiten Maximows und Dantschakoffs ist, darauf brauche ich wohl nicht erst noch einmal ausdrücklich hinzuweisen. Das ergibt sich aus der Lesung der beiderseitigen Untersuchungsergebnisse und der aus ihnen gezogenen Schlußfolgerungen von selbst.

Polemik zwischen Schridde und Maximow.

Daß die Vertreter beider Gruppen mit ihren Ansichten aufeinanderprallen mußten, war von vorneherein unvermeidlich, und diese Auseinandersetzungen liegen auch bereits vor. Schridde**) erklärt die primitiven Blutzellen und die ersten innerhalb der Dottersackgefäße beobachteten grossen und kleinen Lymphozyten Maximows, aus denen sich beinahe ausschließlich Erythroblasten entwickeln sollen, für

*) Zentralbl. f. allg. Pathol. und pathol. Anatomie, Bd. XX. Nro. 10, 1909.
**) Verhandl. d. Deutschen pathol. Gesellsch. 1899.

basophile primäre Erythroblasten und spricht ihnen jede Leukozyten- oder Lymphozytennatur ab. Ebenso leugnet er die Bedeutung der Wanderzellen für die Blutzellenbildung vollständig und bleibt bei seiner Anschauung von der ausschließlichen Bedeutung der Blut- und Lymphgefäßwandzellen für diese Funktion. Maximow*) hingegen führt die Behauptung Schriddes, daß die primären Erythroblasten von Anfang an farbstoffhaltig seien, auf mangelhafte Konservierung zurück; die ersten Blutzellen seien farblos und vermögen Lymphozyten und Erythroblasten zu bilden. Es gibt also keine strenge Abgrenzung zwischen einzelnen Phasen der embryonalen Blutbildung und keine vollkommen selbständigen Zellstämme. — Die von Schridde angegebenen morphologischen Unterschiede zwischen Myeloblasten und Lymphoblasten erklärt Maximow für belanglose graduelle Zustandsänderungen in den genetisch durchaus einheitlichen Lymphozyten infolge verschiedener funktioneller Betätigung. Übrigens seien die sogenannten Myeloblasten morphologisch untereinander mehr verschieden als Myeloblasten und Lymphoblasten. Was schließlich die Altmann-Schridde'sche Färbung und die mit ihr dargestellten, nach Schridde für die Lymphozyten spezifischen Granula anbelangt, so hat sich bei einer Nachprüfung in Maximows Laboratorium ergeben, daß die Schridde'schen Myeloblasten und Lymphoblasten in gleicher Weise meistens nur wenige solche Granula enthalten, daß manchmal aber beide vollkommen granulafrei sind, während die mittleren und kleinen Lymphozyten immer sehr deutliche und zahlreiche Körner besitzen. Übrigens gebe die Methode ganz die gleichen Bilder wie die alte Altmann'sche Färbung, und daß die Atlmann'schen Granula für die genetische Beurteilung von Zellen keinerlei Bedeutung haben, sondern nur der Ausdruck eines bestimmten Funktionszustandes ganz verschiedenartiger Zellen seien und dementsprechend in allen möglichen Zellen vorkommen können, sei schon früher festgestellt worden.

Wenn also auch gewisse, wenig konstante und schwer zu definierende histologische Unterschiede zwischen den angeblichen Myeloblasten und Lymphoblasten vorhanden sind,

*) Zentralbl. f. allg. Pathol. und pathol. Anatomie. Bd. XX. Nro. 4. 1909. und Fol. haematol. Bd. 8. Heft 2. 1909. S. 130-134.

so muß man doch bedenken, daß die Zellen in den Lymphknoten und im Marke sich in ganz verschiedenen Medien befinden, und daß deshalb diese geringen Unterschiede allein zu einer scharfen Trennung dieser Zellarten nicht berechtigen. Eine solche Trennung wäre erst möglich, wenn es gelänge zu beweisen, daß die einen Zellen niemals in die anderen übergehen, und daß ihre Differenzierungsprodukte unter allen möglichen Bedingungen durchaus verschieden sind. Um darüber die nötige Klarheit zu bekommen, ließ Maximow Experimente anstellen, welche dartun sollten, ob es gelinge, die Lymphozyten des adenoiden Gewebes unter besonderen künstlichen Bedingungen in Granulozyten und Erythroblasten überzuführen. Daß unter krankhaften Verhältnissen im adenoiden Gewebe eine myeloide Transformation eintreten kann, ist bekannt; aber es sind nicht die Keimzentrumzellen, welche sich in Myelozyten und Erythroblasten verwandeln, sondern nach den Anschauungen der Dualisten perivaskuläre Myeloblasten oder Gefäßwandzellen. Bei den diesbezüglich angestellten Versuchen gelang es Frau Dr. Babkin ganz leicht, in der Milz die Bildung von Myeloblasten und Megakaryozyten hervorzurufen — aber nur in der Pulpa, die Follikel blieben unverändert. In den Lymphknoten aber gelang es zunächst nicht, eine myeloide Umwandlung auszulösen. Erst später ist es ihr durch Einführung von Fremdkörpern gelungen, in Kaninchenlymphknoten auch eine Myelozytenbildung zu erzeugen, und zwar aus echten autochthonen und praeformierten Lymphozyten des Parenchyms. Hieraus geht jedenfalls hervor, daß in den adenoiden Geweben normalerweise vollständig die Vorbedingungen für eine myeloide Verwandlung der Lymphozyten fehlen. «Jene beiden Arten von Bedingungen, die für die homoplastische Wucherung in unverändert indifferentem Zustande einerseits und die heteroplastische, differenzierende Entwicklung zu myeloiden Elementen andererseits nötigen, sind augenscheinlich im erwachsenen Organismus miteinander nicht zu vereinigen, und deswegen gelingt es auch nicht auf künstlichem Wege, die Keimzentrumzellen und die jungen kleinen Lymphozyten an Ort und Stelle ihrer Entstehung zu veranlassen, direkt in Granulozyten und Erythroblasten überzugehen. Wo die myeloide Verwandlung beginnt, hört andererseits bekanntlich die homoplastische Wucherung auf und verschwinden die

Keimzentren. Wahrscheinlich ist auch die Jugendlichkeit der weitaus größten Mehrzahl der Lymphozyten im adenoiden Gewebe an und für sich schon selbst ein Hindernis für ihre myeloide Verwandlung; für diese Zellen muß vielleicht eine gewisse Zeit verstreichen, ehe sie der myeloiden Differenzierung fähig werden, und außerdem müssen sie dazu in besonders entsprechende Existenzbedingungen geraten. Es kann vermutet werden, daß z. B. die Zirkulation im Blutstrome die aus dem adenoiden Gewebe stammenden Lymphozyten zur myeloiden Verwandlung besonders geeignet macht.» . . . . «Alles in allem komme ich folglich zu dem Schlusse, daß auch für den erwachsenen Organismus kein Grund vorliegt, die Existenz von zwei scharf getrennten Zellarten, von Myeloblasten und Lymphoblasten anzuerkennen. Im Säugetierorganismus existiert eine Zellart, der Lymphozyt im weitesten Sinne des Wortes, die je nach dem Orte ihres Aufenthaltes, je nach den Existenzbedingungen verschieden aussehen und verschiedene Differenzierungsprodukte liefern kann. Die Lymphozyten sind ubiquitär, überall gleichartig, histogene und haematogene können nicht unterschieden werden. Im adenoiden Gewebe erzeugen sie durch homoplastische Wucherung nur immer wieder Lymphozyten. Die dabei entstehende leicht transportable Form, der kleine Lymphozyt, zirkuliert mit dem Blut- und Lymphstrome überall im Organismus und erlangt nach einer gewissen Periode der Inaktivität bald wieder die volle Entwicklungsfähigkeit.»

Blutzellenbildung beim Menschen und beim Säugetier unter krankhaften Verhältnissen.

Ehe ich mir aus den bisher in möglichster Klarheit wiedergegebenen Untersuchungsergebnissen und den klinischen Beobachtungen im kreisenden Blute eigene Schlüsse zu ziehen erlaube, muß ich noch auf eine Reihe von Tatsachen aus der Pathologie und einige Ergebnisse experimenteller Forschungen eingehen, wenn auch das in kurzerer Zusammenfassung.

Die wichtigsten für unsere Fragen in Betracht kommenden Tatsachen hat die histologische Untersuchung der Blutbildung bei jenen krankhaften Zuständen geliefert, bei welchen ein vermehrter Blutverbrauch längere Zeit hindurch besteht, sei es infolge von Blutverlusten oder von toxischen oder infektiösen Schädigungen des kreisenden Blutes. Weiters kommen in Frage die Geschwulstbildungen im Knochenmarke, welche zu einer mechanischen Verdrängung des ursprünglichen Markgewebes und zu einer pathologischen Bildung von myeloidem Gewebe an anderen Orten zu führen vermögen, und endlich die histologischen Erfahrungen bei Untersuchung der verschiedenartigen krankhaften Wucherungen der blutbildenden Parenchyme oder einzelner ihrer Anteile.

Extramedulläre Myeloidzellenbildung bei Infektionen, Anaemien, Tumoren.

Zunächst wurde bereits vor Anwendung der haematologischen Schnittfärbemethoden wiederholt und von verschiedenen Seiten das Vorkommen von Erythroblasten, eosinophilen Myelozyten und Leukozyten und von Elementen, welche teils ungranulierten, teils neutrophil granulierten Knochenmarkelementen entsprechen, außerhalb des Markraumes, und zwar vor allem in der Milzpulpa, in Lymphknoten und in der Leber, teils in den weiten buchtigen Kapillaren, teils in der unmittelbaren Umgebung kleinster Gefäßchen festgestellt. Und zwar das sowohl bei Infektionskrankheiten, wie Typhus, Diphtherie, Scharlach, Variola, Pest, Malaria, congenitaler Lues, wo es sich zumeist um ein Überwiegen von Myeloblasten, Myelozyten und Granulozyten überhaupt gehandelt hat, als auch bei schweren Anaemien, insonderheit bei den perniziösen und anderen Blutgift-Anaemien sowie bei den auch klinisch zu ganz auffälligen Ausschwemmungserscheinungen myeloider Zellelemente verschiedenster Art führenden generalisierten Knochenmarkmetastasen von Karzinomen einzelner Organe, insbesondere der Mamma, der Prostata, der Nebennieren. Ich nenne in dieser Hinsicht die Namen Foà und Carbone, Askanazy, Frese, Kurpjuweit, Kast, Dominici, Naegeli, Sorochowitch, Meyer und Heineke. Hieher gehören schließlich auch die Beobachtungen von Askanazy*) und von Nauwerk und Moritz**), daß sich extramedulläre Bildung von Markgewebe

*) Verhandl. der Deutschen pathol. Gesellschaft. 1904.
**) Deutsch. Arch. f. klin. Medizin Bd. 84, 1905.

einstellt bei osteosklerotischer Verödung des eigentlichen Knochenmarkes.

Was früher nur mangelhaft möglich war, nämlich die Kennzeichnung der einzelnen Zellarten der neuentstandenen Blutbildungsherde, ist in den letzten Jahren wiederholt mittelst der Granulaschnittfärbungen gelungen. Insbesondere hat Lobenhoffer[1]) unter Leitung von Aschoff und Schridde nachweisen können, daß sich bei Knochenmarkskarzinose in Leber, Milzpulpa, in den Marksträngen von Lymphknoten und in der Niere perivaskulär ein typisches myeloides Gewebe mit Erythroblasten, Myeloblasten, Myelozyten und Granulozyten jeder Art bildet, welches vollkommen den embryonal während gewisser Entwicklungsstadien in den betreffenden Organen gefundenen Zuständen entspricht. Lobenhoffer findet, daß die erste Entwicklung aller dieser Blutbildungsherde perivaskulär sitzt, und meint in Übereinstimmung mit den diesbezüglichen Anschauungen von Schridde, daß ihre Entstehung von Zellen der Kapillarwand herzuleiten sei. Es handelt sich also nicht, wie z. B. noch Askanazy und Helly annahmen, um eine Blutbildung, welche von eingeschleppten Knochenmarkelementen ausgeht, sondern um eine autochthone Bildung von myeloischem Parenchym aus in diesem Sinne differenzierungsfähig gebliebenen oder wieder differenzierungsfähig gewordenen Gewebselementen. Im gleichen Sinne spricht sich auch Naegeli[2]) aus, ebenso schließlich Erich Meyer[3]); doch bekämpft Schridde die Ansicht des letzteren, daß in der Milz die Pulpazellen es seien, von denen die myeloide Blutzellenbildung ausgeht, denn die Pulpazellen gehören nach seinen und Lobenhoffers Untersuchungen überhaupt nicht zum blutbereitenden Gewebe. Vollkommen analoge Befunde erhob in Aschoff's Institute Swart[4]) bei schweren Kinderanaemien, Furrer[5]) unter Naegelis Leitung bei Anaemia infantum pseudoleukaemica, ferner Schatiloff[6]) bei Perniziosa; nur blieb hier die Leber frei.

[1]) Zieglers Beiträge, Bd. 43. 1908.
[2]) Korrespbl. f. Schweizer Ärzte. 1904, s. auch s. Lehrbuch.
[3]) Münchner med. Wochenschrift 1906, Nro. 14.
[4]) Virch. Arch., Bd. 182, 1905.
[5]) Inaug.-Diss. Zürich, 1904.
[6]) Münchn. med. Wochenschr. 1908, Nr. 22.

Weiters bringt Butterfield*) eine Nachuntersuchung der Fälle von Meyer und Heineke mit modernen Methoden der Granulationsfärbung und Mitteilungen über neue Fälle ähnlicher Art, bei welchen allen eine zweifellose autochthone Bildung von myeloidem Gewebe in Leber, Milz und Lymphdrüsen entsteht, und zwar bei vollständiger Passivität der eigentlichen lymphatischen Apparate (Follikel und Keimzentren), in der Leber im periportalen Gewebe, in der Milz in der Pulpa, in den Drüsen im interfollikulären Gewebe. Dabei kann sich aber Butterfield der von Naegeli und Schridde behaupteten morphologischen Unterscheidung der lymphoiden Vorstufen im lymphadenoiden und im myeloiden Gewebe nicht anschließen, insbesondere ist nach seinen Untersuchungen die Zahl und Größe der Kernkörperchen absolut kein Kriterium für die Abstammung der betreffenden Zellen, sondern ausschließlich abhängig von ihrem biologischen Zustande. Die Altmann-Schridde'schen Granula hält er nicht für einwandfreie Körnungen und kommt sonach zu der Meinung, daß es bisher nicht zulässig sei, die ungranulierten lymphoiden Vorstufen der Lymphozyten und der Myelozyten morphologisch voneinander zu trennen. Er benennt sie auch wieder gemeinsam als «Lymphoidzellen», worin er sich also im wesentlichen ebenso wie Erich Meyer**) der seinerzeit von mir vorgeschlagenen Namengebung anschließt.

Myeloides und lymphadenoides Gewebe bei den verschiedenen Leukaemieformen

Eine gewisse Bedeutung kommt für unsere Fragen auch neueren histologischen Beobachtungen bei den gewöhnlichen Formen lymphatischer und myeloider Leukaemie zu, insbesondere aber derlei Befunden bei manchen erst ganz neuerdings beobachteten Formen akuter großzelliger Leukaemien.

a) bei chron. lymphatischer Leukaemie.

Es ist eine allgemein anerkannte Tatsache, daß bei lymphatischer Leukaemie eine diffuse primäre Wucherung des Lymphadenoidgewebes besteht und daß in dem wuchernden Gewebe niemals Myelozyten oder Granulozyten überhaupt und niemals kernhaltige Erythrozyten gebildet werden; weiterhin, daß diese Wucherung nicht nur die Lymphknoten und andere lymphatische Gewebsbildungen (Follikel der Schleimhäute und der Milz) in wechselndem Maße betrifft, sondern sehr häufig auch auf die Leber und auf das Knochenmark

*) Deutsch. Arch. f. klin. Medizin, Bd. 92, 1908.
**) Münchner med. Wochenschr., 1908. Nro. 22,

übergreift, welches allerdings nicht gleichmäßig betroffen wird. Wo sich jedoch im Knochenmarke lymphatisch-leukaemische Zellwucherung einstellt, handelt es sich immer um rein lymphatische Zellbildungen, durch welche das eigentliche Markgewebe in verschiedenem Ausmaße verdrängt, gewissermaßen erdrückt wird; daß bei höhergradiger Verdrängung des Markgewebes auch myeloide Zellbildungsherde außerhalb des Knochenmarkes auftreten, ist ebenfalls bereits beobachtet worden. Im Gegensatze hiezu finden wir bei der gewöhnlichen chronisch-myeloiden Leukaemie nicht nur eine vorwiegend leukozytäre Hyperplasie des myeloiden Parenchyms im Marke annähernd des ganzen Knochensystems, sondern wir finden eine myeloide Zellbildung ganz gleichen Charakters, in welcher aber Erythroblasten ebenfalls in wechselndem Maße vorhanden sind, perivaskulär auch in jenen Organgebieten, wo sonst derartige Bildungen beobachtet werden, also vor allem in der Leber, in der Milzpulpa; aber auch in den Lymphdrüsen können solche Bildungen hie und da in sehr großer Ausdehnung entstehen. Dann läßt sich aber immer folgendes feststellen: niemals sind die Follikel oder gar die Keimzentren der Ausgangspunkt dieser myeloiden Zellbildung, weder in den Lymphknoten noch in der Milz noch in anderen adenoiden Geweben, sondern immer nehmen die myeloiden Zellbildungsherde vom bindegewebigen Stützgerüste ihren Ausgang, und zwar stets von der unmittelbaren Umgebung der Gefäße; es handelt sich hier ebenso wie sonst überall um perivaskuläre Markgewebsbildungen. Mitunter werden bei hochgradiger Wucherung dieser Einlagerungen die Follikelapparate förmlich erdrückt — aber daß sie selbst eine myeloide Metaplasie aufweisen, ist niemals beobachtet worden.

b) bei chron. myeloider Leukaemie.

Man muß also unter allen Umständen anerkennen, daß sich ebenso wie im normalen oder sonst kranken Organismus auch bei diesen krankhaften Wucherungen die beiden Gewebssysteme des lymphatischen (lymphadenoiden) und des myeloiden Apparates als vollständig getrennte Bildungen erweisen, welche bei der histologischen Untersuchung auch in dem gleichen Organe leicht auseinanderzuhalten sind. Das wundert uns nicht, weil ja auch klinisch und haematologisch beide Krankheitsprozesse durch ihre Artecharaktere scharf gekennzeichnet und getrennt sind.

c) Verschiedene (lymphatische u. myeloblastische) Formen akuter großzelliger Leukaemien.

Viel wesentlicher erscheint mir aber eine Beobachtung, welche erst in den letzten Jahren von verschiedenen Seiten gemacht wurde und zu einer vollkommenen Umwertung unserer bisherigen Anschauungen über akute großzellige Leukaemien führen muß. Während man bisher alle leukaemischen und leukaemieähnlichen Erkrankungen, welche klinisch durch eine Ausschwemmung großkerniger ungranulierter Zellen gekennzeichnet waren, als lymphoid, d. h. also lymphadenoid ansah, mochte man sie nun als akute lymphatische Leukaemie, als Leukosarkomatose, Chlorom, oder Chloroleukosarkomatose bezeichnen, so hat sich jetzt gezeigt, daß es zwei wesensverschiedene Arten solcher Erkrankungen gibt, von denen eine dem lymphatischen, eine aber dem myeloiden Systeme zugehört.

Die erste erkannte Beobachtung dieser Art rührt von Walter Schultze*) her: eine anscheinend akut-leukaemische Erkrankung mit massenhaft großkernigen oder gelapptkernigen Zellen im Blute, deren Protoplasma zumeist ungranuliert war, in einem Teile der Zellen aber spärlich neutrophile Körner zeigte. Bei der histologischen Untersuchung waren von ganz entsprechenden Zellen erfüllt: 1) das Knochenmark, 2) die Milzpulpa und 3) zum großen Teile die Lymphdrüsen. Neben ihnen fanden sich überall in wechselnder Menge Knochenmarksriesenzellen, Eosinophile und Erythroblasten. In der Milz war ausschließlich die Pulpa betroffen, die Follikel hingegen waren gegenüber der Norm verkleinert und sonst unverändert. In den Lymphdrüsen war manchmal das ganze Parenchym von derartigen Zellwucherungen erfüllt, in anderen Drüsen zeigte es sich, daß vollkommen analog dem Verhalten bei der gewönlichen chronischen myeloiden Leukaemie die großzelligen Wucherungsherde von den Marksträngen her gegen das unverändert gebliebene aber zurückgedrängte ursprüngliche Lymphadenoidgewebe vordringen, während die Follikel und die Keimzentren sich als vollständig unbeteiligt erwiesen, die letzteren sogar atrophisch waren. Auch im Darm waren die lymphatischen Apparate nicht vergrößert.

Es unterliegt nach diesen Befunden nicht dem geringsten Zweifel, daß wir es hier nicht mit einer lymphadenoiden, sondern mit einer (atypischen) myeloiden Leukaemie zu tun

*) Zieglers Beitr. Bd. 39, 1906.

haben, bei welcher die überwiegende Mehrzahl der Zellen nicht eine vollkommene granuläre Differenzierung durchgemacht hat, sondern auf einer tiefen, teils ungranulierten, teils nur angedeutet granulierten Stufe stehen geblieben ist, also mit einer Myeloblasten- und Splenoidzellenleukaemie, wie ich die Benennung gestalten möchte, in Anlehnung an eine von mir selbst im gleichen Jahre gegebene Beschreibung einer myeloiden Leukaemie, welche unter dem Einflusse einer intensiven Röntgen- und Arsenbehandlung terminal eine akute Exazerbation unter Zurücktreten der vorher herrschenden Granulozyten und unter Hervortreten vollkommen analoger splenoider Zellformen erfuhr[1]). Einen ganz gleichartigen Fall haben weiters Pappenheim und Hirschfeld[2]) im Jahre 1908 beschrieben, zwei weitere sichergestellte Fälle bringt Butterfield[3]), und höchst wahrscheinlich gehören hieher noch eine ganze Reihe anderer Fälle akuter großzelliger Leukaemien, so z. B. die von Veszpremi und Elfer[4]).

Diese Befunde haben zwar mit der Blutbildung keinen unmittelbaren Zusammenhang, aber sie beweisen unzweideutig, daß selbst bei äußerst mangelhaft differenzierter Wucherung des myeloiden Leukozytenstammes das lymphatische Gewebe vollkommen reaktionslos bleibt, und daß die Verbreitung der myeloiden Zellwucherung genau den gleichen Gesetzen folgt wie bei vollkommener Differenzierung, welche Gesetze von jenen bei der Ausbreitung und Lokalisation der lymphadenoiden Wucherung durchaus verschieden sind. Selbst Pappenheim erkennt die Bedeutung der beschriebenen Fälle an und kann sich jetzt der Überzeugung nicht mehr verschließen, daß die Keimzentrumzellen bereits einseitig im lymphadenoiden Sinne differenzierte Zellen darstellen, während die in diesen Fällen gewucherten «Makrolymphozyten» des myeloiden Gewebes eben als bereits im myeloplastischen Sinne differenzierte Elemente anzusehen sind.

[illegible] nach [illegible]

Es fehlen mir jetzt noch die Ergebnisse der experimentellen Forschung, insoweit sie sich mit den Fragen der Blutregeneration beschäftigt.

[1]) Verhandlg. d. 23. Kongress. f. innere Medizin. München. 1906.
[2]) Fol. haem. Bd. 5, Nro 5.
[3]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 92.
[4]) Fol. haem. III, Nro. 5. 1906 u. Virch. Arch. Bd. 184.

a) nach Blutentziehungen.

Zunächst sind vielfache Studien mit Aderlässen und Blutentziehungen überhaupt als dem einfachsten Verfahren zur künstlichen Erzeugung einer Anaemie vorgenommen worden. Von den verschiedensten Seiten, namentlich von früheren Autoren und besonders klar von Dominici wurde dabei das Auftreten von Erythroblasten und teilweise auch von Myelozyten in der Milz und hie und da auch in den Lymphdrüsen festgestellt. Neue Untersuchungen von Blumenthal und Morawitz[1]) haben aber ein gegensätzliches Ergebnis gezeitigt, indem hier auch bei langedauernden Blutentziehungen keinerlei Blutbildungsherde außerhalb des Markes gefunden wurden und im Marke selbst zweimal (bei älteren Tieren) eine Vermehrung der lymphoiden Zellen bei deutlichem Zurücktreten der Erythroblasten und Myelozyten entstand. Morawitz und Rehn[2]) haben dann diese Untersuchungen weitergeführt und fanden beim Kanichen nach wiederholter Blutentziehung konstant eine gleichzeitige Verminderung von Erythroblasten und Granulozyten, während lymphoide Elemente, welche sie auf Grund ihrer histologischen Untersuchungen und des vollkommen den Angaben Schriddes entsprechenden Ausfalles seiner modifizierten Altmann-Methode als Myeloblasten von den Zellen der Lymphozytenreihe streng trennen, sich als sehr bedeutend vermehrt erwiesen. Extramedulläre Bildung von myeloidem Gewebe fehlte konstant. Diese Experimente haben also für unsere speziellen Zwecke nur eine geringe Bedeutung. Aber neuerdings ist es bei geänderter Versuchsanordnung, welche eine viel längere Dauer der experimentell erzeugten Blutungsanaemie ermöglichte, A. Skornjakoff[3]) gelungen, hierbei extramedulläre Blutbildungsherde in der Milz und in geringerem Ausmaße auch in der Leber zu erzeugen. Dann wurde experimentell mit «Blutgiften» gearbeitet, namentlich mit Pyrodin und auch Phenylhydrazin. Morris[4]) fand bei Pyrodinvergiftung von Kaninchen eine kompensatorisch vermehrte Blutbildung im Knochenmarke, in der Milz und gelegentlich auch in der Leber, wobei diese letztgenannten Organe Veränderungen erleiden, welche dem Befund während gewisser Perioden der embryonalen

[1]) Deutsches Arch. f. klin. Medizin, Bd. 92, 1907.
[2]) Deutsch. Arch. f, klin. Medizin, Bd. 92, 1907.
[3]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 101, 1910.
[4]) Johns Hopkins Hospital Bulletin 1907, Ref. Fol. haem. Bd. IV Suppl. H. 3, 1907.

Blutbildung beim Kaninchen histologisch gleich sind. v. Domarus[1]) erzeugte chronische Vergiftungen mit Phenylhydrazin und anderen Blutgiften bei Kaninchen und bekam eine Hyperplasie des funktionierenden Knochenmarkes mit Vorwiegen von lymphoiden Zellformen, welche teils den Myeloblasten Naegelis, teils kleinen Lymphozyten, teils großen mononukleären Leukozyten entsprachen, außerdem myeloide Umwandlung der Milzpulpa bei Atrophie der Follikel und myeloide Zellbildungsherde in der Leber, vollkommen den embryonalen Befunden in diesen Organen entsprechend. Überwiegend sind allerdings in diesen extramedullären Herden die Erythroblasten vertreten, während die Granulozyten mehr in den Hintergrund gedrängt erscheinen.

b) nach Einwirkung von Blutgiften.

c) bei Infektionen

Weiters will ich hier anfügen, daß es aus verschiedenartigen Experimentalarbeiten bekannt ist, daß bei bakteriellen Infektionen z. B. in der Milz Myelozyten beobachtet werden. Das konnte u. a. Cornil[2]) bei Septikaemie und bei Tuberkulose nachweisen. Analoge Befunde erhob Helly[3]), der die hochgradige und herdweise auftretende Einlagerung von Knochenmarkelementen in der Milzpulpa durch «Kolonisation», d. h. durch Einschleppung solcher Zellen aus den Gefäßen, wo sie reichlich vorhanden waren, und durch selbständige Weiterwucherung an den hiefür geeigneten Stellen erklärt. Daß bei septischen Anaemien eine den Befunden bei andersartigen schweren, z. B. perniziösen Anaemien entsprechende Blutzellenbildung in Milz und Leber erfolgt, hatten bereits Meyer und Heineke histologisch feststellen können.

d) Nach Einwirkung von Röntgen- und Becquerelstrahlen

In neuester Zeit spielen die Röntgenstrahlen in der Blutpathologie, insbesondere wegen ihrer zweifellosen und manchmal geradezu verblüffenden Wirkung auf leukaemische Wucherungsprozesse und die von ihnen abhängigen Blutbefunde eine große Rolle, und es ist begreiflich, daß man sie auch zur experimentellen Erforschung von Problemen, die mit der Blutbildung zusammenhängen, herangezogen hat. In voller Übereinstimmung mit der sonst gemachten Beobachtung, daß die unreifsten Zell- und Gewebsbildungen am leichtesten und raschesten auf Röntgenbestrahlung reagieren bezw. durch

[1]) Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. 58. 1908.
[2]) cit. nach Schridde, Blutregeneration. s. o.
[3]) S. Haematopoet. Organe, wie oben.

sie zur Rückbildung gebracht werden, konnte H. Heineke*) nachweisen, daß bei wiederholter Bestrahlung des Knochenmarkes bei Meerschweinchen zunächst die tiefststehenden ungranulierten Elemente, die Lymphozyten und ungranulierten Markzellen zerfallen und zum Schwinden gebracht werden, dann erst Eosinophile, Mast- und Riesenzellen, zuletzt die Neutrophilen. Bei der nach 2 bis 2½ Wochen einsetzenden Regeneration erscheinen wieder zuerst die ungranulierten Zellen und die Riesenzellen, dann erst die Granulozyten. Der Bildungsapparat der Erythrozyten bleibt nach den Feststellungen Heinekes und verschiedener späterer Beobachter unberührt, nur ganz große, praktisch nicht in Betracht kommende Strahlenmengen vermögen auch sie zu schädigen. Weitere, für unsere Fragen wesentliche Feststellungen herbeizuführen, ist indes trotz sehr vieler diesbezüglicher Arbeiten bisher nicht gelungen. Erwähnt seien nur noch, wenigstens teilweise, die Befunde von Kurt Ziegler**). Er machte systematische Bestrahlungen der Milz bei Mäusen, Meerschweinchen und Kaninchen und kam zu folgenden Feststellungen: Die Lymphozytenbildung in der Milz, welche anscheinend bei den Versuchstieren eine sehr große Rolle spielt und außer in den Malpighi'schen Follikeln auch in der Pulpa vor sich gehen dürfte, wird durch Röntgenbestrahlung allmählich vernichtet und der Follikelapparat wird ebenso wie die Milzpulpa zur Verödung gebracht. Aber schon nach kurzer Zeit siedeln sich hier aus dem durch die Milzverödung offenbar zu erhöhter Tätigkeit angeregten Knochenmark eingewanderte Markelemente an, finden anscheinend einen sehr günstigen Boden für ihre Vermehrung und es kommt zu einer sehr raschen Wucherung, sodaß in Kürze die Milz in myeloides Gewebe umgewandelt ist. Dabei entstehen neben den weitaus überwiegenden Myelozyten in geringer Menge auch eosinophile Zellen und Erythroblasten. Waren die Follikel vollkommen zerstört, so beginnt die Einlagerung von myeloidem Gewebe dortselbst, waren sie nur teilweise zerstört, so in ihrer Peripherie und sie greift erst von hier auf die Pulpa über. In einer späteren Arbeit***) kommt Ziegler zu dem Schlusse, daß die

*) Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. 78, 1905.

**) Experimentelle u. klin. Untersuchungen über die Histogenese der myeloiden Leukaemie. Jena, Fischer, 1906.

***) Fol. haematol. Bd. VI. H. 2. 1908.

großen mononukleären Leukozyten des Blutes diejenigen Elemente sind, welche in der Milz und überall sonst den Ausgang der Bildung von myeloidem Gewebe bilden; er sieht in ihnen also die undifferenziert gebliebene und zur vollständigen Differenzierung jederzeit bereite unreifste Knochenmarkzelle, also die im normalen Blute kreisende «Ersatz- und Stammzelle des myeloiden Apparates im postembryonalen Leben.»

Nur ganz nebenher sei erwähnt, daß nach intensiver Einwirkung der von Radiumpräparaten ausgesendeten Becquerelstrahlen eine ganz analoge Reaktion seitens der blutzellenbildenden Systeme nachgewiesen werden konnte, wie nach entsprechender Einwirkung von Röntgenstrahlen. —

Nicht vergessen darf ich endlich, noch einmal auf Maximow zurückzukommen, und zwar auf eine experimentelle Untersuchung*) welche nach seiner Meinung dartun soll, daß sich Knochenmarkgewebe an Stellen, wo unter besonderen Bedingungen in fremden Organen eine Knochenbildung stattfindet, aus eingewanderten kleinen Lymphozyten bildet. Nach Unterbindung der Hauptgefäße der Niere kommt es beim Kaninchen im Bindegewebe dieses Organes, welches in der Norm keinerlei lymphoide Elemente enthält, zur Knochenbildung. Dabei entsteht in den durch die Stauung erweiterten Kapillaren in der unmittelbaren Nähe der Knochenbälkchen eine Ansammlung von Lymphozyten aus dem kreisenden Blute. Diese werden hypertrophisch und übertreffen sehr bald die Lymphozyten der Lymphknoten und der Milz an Größe und aus ihnen entwickeln sich dann durch Ausarbeitung von Granulationen pseudoeosinophile und eosinophile Myelozyten und Leukozyten; aus anderen entstehen Megakaryozyten, aus weiteren Erythroblasten. Diese Entwicklung erfolgt teils schon in den Gefäßen, teils erst nach der Auswanderung in das die Gefäße umgebende Gewebe, und schließlich hat sich ein vollkommenes Markgewebe im neugebildeten Knochen entwickelt, und zwar aus den sicher lymphadenoiden Lymphozyten des kreisenden Blutes. Deshalb glaubt Maximow, daß auch beim Menschen das heterotop entstehende myeloide Gewebe vielleicht auf Kosten

e) In neugebildetem Knochen.

*) Anatom. Anzeiger, Bd. 28, Nro. 24. Zieglers Beiträge, Bd. XLI, 1. Heft, 1907.

der ja überall vorhandenen Lymphozyten entweder des kreisenden Blutes oder des Bindegewebes oder des adenoiden Gewebes gebildet wird, «nicht auf Kosten latenter Myeloblasten oder problematischer wuchernder Adventitiazellen oder Gefäßwandzellen».

---

18. Vorlesung.

(Physiologie und Pathologie der Blutbildung und Blutregeneration. — Fortsetzung.)

Kritische Besprechung der bisher angeführten Untersuchungen und der aus ihnen gezogenen Schlüsse.

Jetzt wird es, glaube ich, am Platze sein, das von allen Seiten zusammengetragene Material tatsächlicher Beobachtungen über normale und krankhafte Blutbildung im fötalen und postfötalen Leben zu sichten und zu sehen, inwieweit es gelingt, heute bereits sichere Schlüsse aus übereinstimmenden Beobachtungen zu ziehen, und inwieweit noch Unklarheit und Widersprüche herrschen, welche zu lösen und zu schlichten erst weiteren Untersuchungen überlassen bleiben muß. Da seit der Abhaltung des ersten Teiles unserer Vorlesungen gerade auf diesem Gebiete, wie Sie eben gehört haben, ganz außerordentliche Fortschritte gemacht worden sind und die jetzt maßgebenden Untersuchungen alle erst n a c h jener Zeit durchgeführt wurden, so werden Sie wohl nicht erwarten können, daß alles, was ich im ersten Teile der Vorlesungen über solche Fragen als wahrscheinlich oder als meine Anschauung ausgesprochen habe, auch heute noch gilt. Hier wäre starre Konsequenz insolange ein grober Fehler, als sich die subjektiven Anschauungen nicht auf objektiv sichergestellten Tatsachen aufbauen. Immerhin kann ich mit einer ziemlichen Befriedigung sagen, daß ich nicht sehr viele von meinen früheren Meinungen umzustürzen brauche, daß sich in den Grundlagen nur wenig geändert hat, daß aber vieles in dem von mir ausgesprochenen Sinne oder wenigstens in einem sehr ähnlichen Sinne einer Klärung entgegengeführt

worden ist; ich werde also öfters in der Lage sein, an die Stelle damals nur unscharf umschriebener Begriffe heute positivere zu setzen.

Ich habe mich seit dem Erscheinen des ersten Teiles der Vorlesungen noch zweimal über die genetischen Beziehungen der einzelnen Zellen des Blutes zu einander und über die Blutbildung ausgesprochen*), habe beidemale aber, meinen persönlichen Erfahrungen und der mir gestellten Aufgabe entsprechend, hauptsächlich die Ergebnisse der klinischen Blutuntersuchung und der normalen und pathologischen Histologie des Menschen im extrauterinen Leben zum Ausgangspunkte der Erörterung gemacht und die entwicklungsgeschichtlichen Forschungen nur zur Ergänzung der so feststellbaren tatsächlichen Prämissen herangezogen. Heute will ich den umgekehrten Weg einschlagen, von den Ergebnissen der entwicklungsgeschichtlichen Forschungen ausgehen und zur Ergänzung der etwaigen Lücken und zur Klärung ihrer Widersprüche und der von ihnen etwa noch offen gelassenen Streitfragen die normale und pathologische Histologie des Erwachsenen und die Verhältnisse des kreisenden Blutes unter normalen und krankhaften Verhältnissen heranziehen.

Ich stoße dabei leider gleich auf eine beträchtliche Schwierigkeit: Die beiden hauptsächlichst in Betracht kommenden Arbeiten auf entwicklungsgeschichtlichem Gebiete, jene von Maximow-Dantschakoff und von Naegeli-Schridde, sind an verschiedenem Materiale gewonnen; jene ausschließlich am Tiere, und zwar an verschiedenen Entwicklungsstufen im Tierreich, diese ausschließlich am Menschen. Daß es aber nicht ohneweiters möglich ist, die Befunde selbst vom hochentwickelten Säuger auf den Menschen zu übertragen, darüber besteht wohl keine Meinungsverschiedenheit mehr; ich habe das im ersten Teile der Vorlesungen und besonders in den «Kritischen Bemerkungen über Blutzellenbildung und -benennung»*) ausgesprochen, Schridde betont das ausdrücklich auf Grund eigener histiogenetischer Erfahrungen, und auch Maximow verschließt sich dieser Tatsache nicht; haben sich doch bei den verschiedenen von ihm

*) Fol. haemat. Bd. II. H. 4, 1905 u. 80. Vers. deutscher Naturforscher u. Ärzte in Köln. 1908. (Zbl. f. allg. Path. u. path. Anatomie, Bd. XIX. H. 21, 1908).

selbst untersuchten Säugetierarten, wenn auch das Wesentliche gleich blieb, in Einzelheiten beträchtliche Unterschiede gefunden. Wir werden uns also bei der Gegenüberstellung der beiderseitigen Forschungsergebnisse ganz besonderer Vorsicht befleißigen müssen.

1) Erste (provisorische) Blutbildungsperiode.

Zunächst steht nach allen Forschungen übereinstimmend fest, was ja im wesentlichen auch schon früher durchaus bekannt war, daß den Ausgangspunkt jeder Blutzellenbildung das Mesenchym, die Uranlage der Bindegewebe darstellt. Die erste Blutzellenbildung erfolgt außerhalb der embryonalen Körperanlage in der Area vasculosa der Dottersackwand aus den sich dort zu den sogenannten Blut- oder Gefäßinseln sammelnden indifferenten Mesenchymzellen. Ein Teil dieser Zellen, und zwar beim Säuger die äußere Lage, plattet sich ab und wird zu den Endothelien der ersten Gefäße, wie sich ja auch im Körperinnern die Kapillaranlagen aus den Zellen des Mesenchyms entwickeln. Weiter geht aber die volle Übereinstimmung nicht. Maximow und Dantschakoff lassen die inneren Zellen der Blutinseln frei werden und sich zu den «primitiven Blutzellen» entwickeln; das Gleiche läßt im Anschlusse an Kölliker für den Menschen auch Naegeli gelten. Kölliker bezeichnet die den primitiven Blutzellen entsprechenden Gebilde als «Bildungszellen»; sie sind haemoglobinfrei. Schridde aber behauptet, daß in den primären Gefäßanlagen der Dottersackwand zunächst nur eine zellfreie Flüssigkeit enthalten sei und daß erst etwas später von den spindeligen Gefäßwandzellen aus die Bildung der ersten Blutzellen erfolge; diese sind die primären Erythroblasten und sofort haemoglobinhaltig; andere Blutzellen, insbesondere Leukozyten oder Lymphozyten, werden im Dottersacke überhaupt nicht gebildet.

a) Gibt es beim Menschen haemoglobinfreie «primitive Blutzellen»?

Das ist die erste Streitfrage, und sie hat eine nicht unbeträchtliche Wichtigkeit, weil sich weitere aus ihr entwikkeln. Maximow erklärt Schriddes Befunde als Folge einer mangelhaften Konservierung des Materiales. Aber entschieden ist die Sache damit noch nicht. Es wäre möglich, daß Mensch und Kaninchen sich verschieden verhalten; daher sind neue Untersuchungen notwendig. Die Wahrscheinlichkeit allerdings scheint mir gegen Schridde zu sprechen. Erstens ist es viel verlangt, daß ein unmittelbarer Abkömmling einer Gefäßwandzelle, die ja doch nichts anderes ist als

ein jugendliches Endothel, sofort haemoglobinhaltig geboren wird, umsomehr, als auch nach Schridde alle späteren haemoglobinführenden Zellen diesen Farbstoff entweder erst in einem ursprünglich haemoglobinfreien Zelleibe «ausarbeiten», wie Maximow sagt, oder ihn von ihrer bereits haemoglobinführenden Mutterzelle mitbekommen. Ich zweifle also nicht daran, daß weitere Untersuchungen auch für den Menschen dartun werden, daß die primären Erythroblasten sich durch Haemoglobinbildung innerhalb des Zelleibes aus ursprüglich farbstoffreien Vorstufen entwickeln, genau so wie die späteren sekundären Erythroblasten. Daß die jugendlichen Gefäßwandzellen späterhin an der Bildung von primitiven Blutzellen teilnehmen, gibt auch Maximow an; ihre diesbezügliche Rolle ist also unbestritten. Ebenso ist es allgemein anerkannt, daß beim Säuger im Dottersack die Blutbildung ausschließlich innerhalb der Gefäße, niemals außerhalb stattfindet; letzterer Vorgang ist dagegen bei den Vögeln beobachtet.

Darf man die haemoglobinfreien Zellen der ersten Blutbildungsperiode als «große Lymphozyten» bezeichnen?

Nach Maximow vermehren sich zunächst die haemoglobinfreien primitiven Blutzellen durch Mitose und spalten sich erst dann in zwei Zellarten; aus den meisten entwickeln sich unter Umordnung des Kernchromatins, Verlust der Kernkörperchen und Haemoglobinbildung im Zelleibe die primitiven Erythrozyten; der kleinere Teil der primitiven Blutzellen aber bekommt ein stärker basophiles Protoplasma, die Nukleolen werden deutlicher, und so entstehen die ersten Leukozyten des Embryo, welche morphologisch vollkommen den «großen Lymphozyten» entsprechen und demgemäß auch so genannt werden müssen; «denn in der Histologie ist die Morphologie ausschließlich maßgebend für die Namengebung». Vollkommen gleiche Zellen entstehen bald darauf direkt aus den Endothelien der Körpergefäße; die Bildung primitiver Blutzellen hört auf. Aus den großen Lymphozyten nun entwickeln sich unter fortgesetzter Teilung die ersten sekundären Erythroblasten, welche Maximow ihrer noch immer beträchtlichen Größe und ihres chromatinarmen Kernes wegen als Megaloblasten bezeichnet; aus ihnen entstehen unter fortgesetzter Teilung immer kleinere, dunklerkernige Generationen, schließlich die typischen Normoblasten, die wieder durch Kernausstoßung zu Normozyten werden. Hervorzuheben ist, daß die sogenannten großen Lymphozyten anfänglich nur in ganz geringer Menge aus dem Dottersack

in den Kreislauf gelangen, in großer Menge erst, wenn aus dem Endothel der Körpergefäße gleichfalls große Lymphozyten gebildet und fortgeschwemmt werden. Aus den «grossen Lymphozyten» dieser Periode entwickeln sich außer den sekundären Erythroblasten auch Megakaryozyten, von einer Bildung kleiner Lymphozyten ist aber jetzt noch nicht die Rede.

Schridde erklärt nun die vielerwähnten «großen Lymphozyten» Maximows trotz dessen energischen Widerspruches für basophile Erythroblasten, Vorstufen der haemoglobinhaltigen sekundären Erythroblasten.

Können wir in dieser Streitfrage schon jetzt Stellung nehmen? Nicht definitiv, aber wieder mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit. Maximow sagt selbst, daß die großen Lymphozyten zumeist als Erythroblastenbildner in den Gefäßen der Area vasculosa zurückgehalten werden und nur in geringer Zahl in den Kreislauf gelangen. Er beweist aber nirgends, daß diese letzteren für immerwährende Zeiten große Lymphozyten bleiben und sich nicht auch im Kreislaufe noch in Erythroblasten verwandeln, was ja die in den Gefäßen des embryonalen Körpers gebildeten großen Lymphozyten ebenfalls tun. Wir könnten also darnach ohneweiters behaupten, es handle sich bei Maximows großen Lymphozyten der ersten Blutbildung, die sich ausschließlich innerhalb der Gefäße abspielt, um lymphozytoide Vorstufen der sekundären Erythroblasten — wenn nicht Maximow aus ihnen ausser Erythroblasten auch Megakaryozyten hervorgehen ließe. Daß sich solche aus basophilen Erythroblastenvorstufen bilden, wird nirgends und von keiner Seite behauptet. — Schridde*) sagt, «daß weder aus ihnen Leukozyten oder Lymphozyten hervorgehen, noch daß die Riesenzellen einer dieser Zellrassen ihren Ursprung verdanken». Dagegen hält er die Entstehung von Riesenzellen aus Saxers primären Wanderzellen für wahrscheinlich, leugnet jedoch sonst jeden Zusammenhang dieser Wanderzellen mit der Blutbildung. Übrigens läßt Schridde und ebenso Naegeli während der intravaskulären Blutbildungsperiode nur primäre Erythroblasten und überhaupt keine anderen Blutzellen, auch keine Riesenzellen und keine sekundären Erythroblasten entstehen. Auf der

*) Die Knochenmarksriesenzellen des Menschen. Wiesbaden. (Bergmann) 1907

anderen Seite erklärt Maximow (hier in voller Übereinstimmung mit Schridde), daß die großen Lymphozyten nicht eine eigene Zellart darstellen, sondern ebenso wie die kleinen Lymphozyten «nur einen Entwicklungszustand einer einzigen Zellart»; und trotzdem spricht er nirgends von dem Entstehen und Vorhandensein kleiner Lymphozyten in der Zeit der ersten, innerhalb der Gefäße erfolgenden Blutbildung.

Diese Anschauung steht in striktem Widerspruche zu der Auffassung und Benennung der basophilen Elemente der ersten Blutbildungszeit als großer Lymphozyten. Wenn sich schon von ihnen zwei neue Zellarten abspalten, so müßte man doch immerhin erwarten, daß auch der zweite Entwicklungszustand innerhalb der eigenen Zellart vorhanden sei, also die kleinen Lymphozyten. Daß dies nicht der Fall ist, scheint mir ein so zwingender Grund zu sein, diese ersten basophilen ungranulierten makrolymphozytoiden Elemente von den späteren großen Lymphozyten zu trennen, daß alle morphologische Identität eine gleiche Benennung nicht mehr zu rechtfertigen vermag. Es mag sich ja um annähernd isomorphe Zellbildungen handeln, die wir aber ebensowenig als identisch bezeichnen dürfen, wie in der organischen Chemie etwa die Isomeren! Die Elementarbestandteile sind ja in beiden Fällen die gleichen; aber die biologischen und physiologischen Eigenschaften können vollkommen verschieden sein und sind es auch!

Aus den angeführten Gründen kann ich mich also mit dem Gebrauche des Namens «große Lymphozyten» für die basophilen Abkömmlinge der «primitiven Blutzellen» auch beim Kaninchen nicht einverstanden erklären. Bilden sie beim Kaninchen wirklich auch Megakaryozyten, so darf man sie auch nicht als basophile Erythroblasten bezeichnen; ich sehe in ihnen eben eine spätere Generation der primitiven Blutzellen und meine nicht, daß sie unbedingt einen eigenen Namen haben müssen. Für den menschlichen Embryo ist ihr Vorhandensein überhaupt noch nicht sichergestellt; sollten sie, was mir allerdings wahrscheinlich ist, auch hier vorkommen, so wird der Name «primitive Blutzellen» voraussichtlich vollkommen hinreichen.

c) Sind primäre und sekundäre Erythroblasten strenge zu trennen?

Sowohl Maximow als Schridde und Naegeli trennen primäre und sekundäre Erythroblasten strenge

voneinander und lassen Übergänge zwischen ihnen nicht zu. Bei S c h r i d d e allerdings ist diese strenge Trennung wohl begründet: denn er läßt während der ersten provisorischen Blutbildungsperiode und innerhalb der Gefäße überhaupt nur primäre Erythroblasten entstehen, verlegt die ersten sekundären Erythroblasten bereits in die zweite Blutbildungsperiode und läßt sie ausschließlich extravaskulär entstehen. Weniger zwingend erscheint mir die Trennung bei M a x i m o w: bei ihm sind auch die aus farblosen Vorstufen sich entwickelnden sekundären Erythroblasten noch abnorm groß und blaßkernig, ebenso wie die primären Erythroblasten, und auch sie entwickeln sich schon während der ersten Blutbildungsperiode und auch bereits innerhalb der Gefäße. Der einzige wesentliche genetische Unterschied ist, daß sich die primären Erythroblasten aus den primitiven Blutzellen, die sekundären Megaloblasten aber erst aus deren unmittelbaren Abkömmlingen entwickeln. Da würde kein größerer Unterschied zwischen beiden Formen vorhanden sein, als etwa zwischen zwei Generationen sekundärer Erythroblasten, die aus zwei nacheinander folgenden Generationen ihrer basophilen Vorstufen entstehen; und daß dies möglich ist, ja sein muß, geht ja aus der ganzen Schilderung M a x i m o w s hervor. Jedenfalls wird außerdem der Name Megaloblast von M a x i m o w in einem anderen Sinne angewendet als von S c h r i d d e, welcher den Ehrlich'schen Megaloblasten dem primären Erythroblasten gleichsetzt.

d) Formulierung der noch offenen Streitfragen über die erste Blutbildungsperiode.

Also gerade bezüglich der allerersten Blutbildungsperiode ist noch über eine ganze Reihe offener und strittiger Fragen eine Einigung zu erzielen; ich will sie kurz formulieren und einander gegenüberstellen.

1.) Erfolgt beim Menschen die Bildung der ersten Blutzellen aus den inneren Zellen der Blutinseln, während die äußeren sich in Gefäßendothelien bezw. Gefäßwandzellen umwandeln, oder erst aus diesen letzteren?

2.) Sind die ersten Blutzellen schon bei ihrem Entstehen haemoglobinhaltig oder nicht?

3.) Wenn nicht, folgen einander dann mehrere Generationen farbloser primitiver Blutzellen und bilden sich aus ihnen ausschließlich verschiedene Generationen von Erythroblasten? Oder bleibt ein Teil dieser Zellen farblos, und was geschieht dann mit diesen?

4.) Entstehen also während der Periode der ersten provisorischen intravaskulären Blutbildung nur Erythroblasten und eventuell deren basophile Vorstufen, oder werden auch Leukozyten und Riesenzellen gebildet? Wenn Leukozyten entstehen, welche Bedeutung und welche morphologischen Charaktere haben sie und was wird aus ihnen?

5.) Sind die roten Blutzellen der intravaskulären Bildungsperiode durchwegs als primäre Erythroblasten zu betrachten, oder entstehen nacheinander verschiedene Generationen aus mehreren sich unter wiederholter Teilung immer mehr im Sinne des definitiven Normoblastentypus differenzierenden basophilen Vorstufen?

6.) Wenn letzteres der Fall sein sollte, ist es dann berechtigt, zwischen primären und sekundären Erythroblasten überhaupt eine scharfe prinzipielle (genetische) Trennung durchzuführen, und für welche dieser Zellen ist der Ehrlich'sche Name Megaloblast ausschließlich zu gebrauchen?

7.) Findet überhaupt eine Entkernung primärer Erythroblasten statt und wenn ja, so auf welchem Wege, durch Kernausstoßung oder durch intrazelluläre Karyolyse?

Obwohl also eine Reihe von Einzelfragen noch strittig ist, so ist doch der morphologische Charakter und das Schicksal der primitiven Erythrozyten oder primären Erythroblasten (das sind Synonyma) durch übereinstimmende Beobachtungen festgelegt. Die Zellen sind wesentlich größer als die definitiven Erythroblasten und Erythrozyten, ihr Kern ist anfangs groß und chromatinarm, sie vermehren sich durch mitotische Teilung, wobei der Kern immer relativ kleiner und sein Chromatin reichlicher wird, während das Protoplasma sich durch ganz besonderen Haemoglobinreichtum auszeichnet. Diese Formen entsprechen also in jeder Hinsicht den verschiedenen Generationen von Metrozyten nach Engel*). Sie gelangen in den Kreislauf und ein Teil von ihnen wird vielleicht auch kernlos, sei es durch Ausstoßung des piknotisch gewordenen Kernes (Maximow), oder durch intrazelluläre Karyolyse. Aus dem Kreislaufe verschwinden sie erst ganz allmählich, wenn bereits die definitiven Erythrozyten

*) S. „Leitfaden zur klin. Untersuchung des Blutes", III. Auflage, Berlin (Hirschwald) 1908.

in großer Menge gebildet werden, sodaß eine ziemlich lange Zeit hindurch beide Arten von roten Blutzellen nebeneinander im Blute des Embryo kreisen.

2) Blutbildung in der Leber; von welchen Zellen geht sie aus?

Maximow sowohl als Schridde bezeichnen als zweites Blutbildungsorgan die Leber, und beide stimmen darin überein, daß von jetzt ab die Blutbildung außerhalb der Gefäße, und zwar im wesentlichen in der unmittelbarsten Umgebung derselben erfolgt. Über die Ausgangszellen dieser extravaskulären Blutbildung sind sie verschiedener Meinung; Maximow nennt als solche mesenchymale lymphozytoide Wanderzellen vom Charakter großer Lymphozyten, während Schridde das Vorkommen freier mesenchymaler Zellen in der Leber überhaupt leugnet und die perivaskulären Blutzellen direkt aus den Gefäßwandzellen entstehen läßt, die ihre blutbildende Proliferation jetzt also nach außen, nicht nach innen richten. Es werden nach ihm zu gleicher Zeit ohne eine gemeinsame andere Mutterzelle aus den Gefäßwandzellen gebildet: Myeloblasten, Erythroblasten und Riesenzellen, und alle diese Elemente haben bereits ihre definitive Form.

Vor allem erscheint mir hier die Frage der Ursprungszelle als sehr bedeutungsvoll, weil von der Beantwortung dieser Frage auch die Deutung der Entstehung aller sonst im Organismus vorkommenden perivaskulären Blutbildungsherde abhängt. Bis jetzt stehen zwei Aussagen hervorragender Histologen einander kontradiktorisch gegenüber, aber immerhin geben beide zu, daß die Feststellung des Ausgangspunktes der perivaskulären Blutbildungsherde in der Leber auf Schwierigkeiten stößt. Vielleicht läßt sich also da mit der Zeit doch durch neue Untersuchungen Klarheit schaffen. Einiges muß gegen die Behauptung Schriddes einnehmen: Er sagt, daß es zu dieser Zeit in der Leber nur Leberzellen und Gefäßwandzellen gibt, und daß die Blutzellen auch nicht eingewandert sein können, weil sonst nirgends im Embryo und seinen Anhängen irgendwelche Blutzellen zu konstatieren sind. Und doch wimmelt es nach Maximow gerade um diese Zeit im Kaninchenembryo von zwei Arten von Wanderzellen, von denen die eine den typischen Charakter großer Lymphozyten aufweist und sich speziell in der Umgebung der Gefäße reichlich vorfindet. Auch Saxer läßt die extravaskulär gebildeten Blutzellen aus Wanderzellen hervorgehen, und selbst

Naegeli sagt in einer neueren Arbeit*) wörtlich: «Neue Untersuchungen (mit H. Fischer) haben hier aber auch gezeigt, daß zu embryonalen Zeiten auch außerhalb der Gefäßadventitia im jungen embryonalen Bindegewebe Erythropoëse und Myelopoëse fern von allen Gefäßen vorkommt und es daher wahrscheinlich ist, daß überhaupt embryonal gebliebene Bindegewebszellen sich zu Myelozyten entwickeln können, nicht nur Adventitiazellen». Diese Worte, von einem auch histologisch außerordentlich verläßlichen Vertreter des strengsten Dualismus ausgesprochen, müssen ein großes Gewicht haben, umsomehr als sie in voller Kenntnis von Schriddes Ansichten und trotz dieser ausgesprochen werden. Ist dieser Befund richtig, und daran kann ich nicht zweifeln, weil er mit den Ergebnissen der Untersuchungen von Maximow und Dantschakoff vollkommen übereinstimmt, so ist die ausschließliche Bedeutung der Gefäßwandzellen für die perivaskuläre und überhaupt extravaskuläre Blutbildung nicht aufrecht zu halten und wir müssen diese Fähigkeit auch anderen undifferenziert gebliebenen mesenchymalen Zellen zuerkennen, insbesondere den leukozytoiden Adventitiazellen Marchands.

Ich glaube also, daß sich die Frage in dieser Richtung entscheiden wird. Und ist einmal die myelopoëtische Fähigkeit indifferenter bindegewebiger Elemente sichergestellt, dann kann es uns ziemlich gleichgültig bleiben, ob die Blutbildung in der embryonalen Leber von den Gefäßwandzellen oder von anderen perivaskulär gelegenen Mesenchymzellen ausging.

2a) Mollier's Untersuchungen.

Es liegen auch bereits sehr gründliche Untersuchungen von Mollier**) über die Blutbildung in der embryonalen Leber des Menschen vor, welche sich allerdings hauptsächlich mit der Erythropoëse beschäftigen. Ihre Ergebnisse sprechen ganz in dem Sinne der eben vorgetragenen Meinung.

Mollier fand bei einem menschlichen Embryo von 7.5 mm Länge in der Leberanlage außer Leberzellbalken ein an das Mesenchym erinnerndes Reticulum, das jene überzieht und zugleich die zu dieser Zeit noch vielfach durchbrochene

*) Die Leukozyten in „Die Anaemie“, Nothnagels Handbuch, Bd. 8. II. Auflage.
**) Arch. f. mikrosk. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 74. Ref. Fol. haem. Bd. IX. Heft 4.

Wandung der sie trennenden Kapillaren bildet. Unter den Zellen des Reticulums fallen bei Giemsafärbung besonders dunkel färbbare Zellen auf, welche Mollier als die Stammzellen der sich später hier entwickelnden Blutzellen anspricht und als «Haemogonien» bezeichnet. — Im Embryo von 3 cm Länge bilden diese Zellen bereits Häufchen und Stränge, befinden sich in lebhafter Teilung und haben verschiedene Größe. Aus ihnen entstehen durch die Teilung immer kleinere und dunklerkernige Zellen, die «Haemoblasten», und durch Haemoglobinbildung werden diese zu den Erythroblasten. Diese Zellen liegen zumeist in jenen Schichten des Reticulums, welche den Leberzellen zunächst lagern. Aber das Reticulum zieht sich später über sie hinweg ganz auf die Leberzellen zurück, und so gelangen die neugebildeten Blutzellen unmittelbar in den Bereich des Blutstromes; es sind das (Embryo von 4 cm Länge): Haemogonien («große Lymphozyten»), Haemoblasten («kleine Lymphozyten») und sowohl poly- als orthochromatische Erythroblasten. — Mollier sagt aber ausdrücklich, es sei nicht bewiesen, daß die ersten haemoglobinfreien Zellen des Blutes den späteren Lymphozyten funktionell gleichwertig sind, und ebensowenig, daß sich die späteren reifen Lymphozyten in Erythroblasten umzuwandeln vermögen. Tatsache ist allein, daß sich bei der embryonalen Blutbildung haemoglobinhaltige Zellen aus Vorstufen entwickeln, welche den späteren Lymphozyten morphologisch gleichen.

Im siebenten Monate des embryonalen Lebens beginnen sich die Wandungen der Leberkapillaren abzuschließen, und damit ist der Anfang zur Ausschaltung der Leber von der Blutbildung gemacht; ihre Blutzellen bestehen jetzt hauptsächlich aus haemoglobinführenden Erythroblasten und Erythrozyten. Im zehnten Embryonalmonate sind nur mehr vereinzelte hepatale Blutbildungsherde nachzuweisen.

Die Haemogonie ist aber nach Mollier auch die Stammzelle der Granulozyten und der Lymphozyten. Erstere entstehen aus den Übergangszellen zwischen Haemogonie und Haemoblasten, letztere in den lymphatischen Apparaten aus den Haemoblasten, indem diese auf der erreichten Entwicklungsstufe ohne weitere Differenzierung stehen bleiben.

3) Lymphozyten und Myeloblasten.

Alle weiteren noch strittigen Punkte in der Lehre von der Blutbildung gehen in der Hauptsache auf die Frage hinaus:

Sind die ungranulierten Elemente des myeloiden Gewebes wirklich, wie die Anhänger der unitarischen Lehre behaupten, typische Lymphozyten, oder sind sie von diesen zu trennende Elemente, Myeloblasten im Sinne von Naegeli und Schridde?

Wir können an die Erörterung dieser Frage nur herantreten, wenn wir alles bisher zusammengetragene Tatsachenmaterial, entwicklungsgeschichtliches, histologisches, experimentelles zur Entscheidung heranziehen. Am einfachsten wäre ja die Frage, wenn wir so vorgehen könnten wie Schridde und Naegeli, welche sagen: Bisher war man mangels zwingender direkter Beweise auf Schlüsse angewiesen, die uns allerdings auch zu dem Ergebnisse führten, daß myeloisches und lymphatisches Gewebe von Anfang an streng zu trennen und daß die ungranulierten Elemente des ersteren keine Lymphozyten sind; durch die modernen Granulationsfärbungen im Schnitte und insbesondere durch das Färbeverfahren von Altmann-Schridde aber ist es jetzt möglich geworden, das Hauptargument der Unitarier gegen unsere Auffassung zuschanden zu machen, da es Schridde mit dieser Methode gelungen ist, unzweifelhafte morphologische Differenzen zwischen den ungranulierten Elementen des myeloischen und jenen des lymphadenoiden Gewebes aufzudecken und damit einen strikten Beweis für die Verschiedenheit der beiden Stammformen zu liefern. Die ersteren haben niemals, die letzteren immer die Altmann-Schridde'schen Granula, diese sind also ein spezifisches Kennzeichen der Zellen des lymphatischen Gewebes, und wir dürfen als Lymphozyten nur jene Zellen bezeichnen, welche diese für sie spezifischen Granula besitzen.

a) Bedeutung der Schridde'schen Granula.

Leider aber sind wir nicht soweit. Die Färbung nach Schridde hat beträchtliche Schwierigkeiten, und sehr vielen Beobachtern sind einwandfreie Bilder nicht gelungen; anderen sind sie zwar gelungen, diese behaupten aber fast ausnahmslos, daß sie mit der Methode nicht zu jenen eindeutigen Ergebnissen gekommen seien wie Schridde. Speziell Maximow macht in sehr einleuchtender Weise geltend, daß es sich ja bei diesen Granulationen nicht um etwas Neues, sondern um die alten Altmannschen Granula handle, bezüglich welcher man längst zu der Überzeugung gekommen sei, daß sie nicht etwas für eine bestimmte Zellart Spezifisches, sondern den Ausdruck bestimmter Funktionszustände verschiedener Zellarten darstellen; sie seien also für die genetische

Unterscheidung von Zellen überhaupt unbrauchbar. Tatsächlich hat er sie nur in den mittleren und kleinen Lymphozyten immer in großer Menge angetroffen, in den übrigen einkernigen ungranulierten Elementen aber, gleichgültig welchen Ursprungs, teils vermißt, teils in geringer Zahl gefunden. Nur Morawitz und Rehn[1]) haben mit den Anschauungen Schriddes vollkommen übereinstimmende Färbungsergebnisse erzielt.

Dagegen haben alle anderen Forscher Körnchenbildungen, welche von den Granulationen Schriddes höchstens in nebensächlichen Punkten abwichen, auch in den ungranulierten Elementen des Knochenmarkes gefunden und sie als uncharakteristisch erklärt. So Pappenheim[2]), Helene Freifeld[3]) mit einer abgeänderten Methode unter Naegelis Leitung, dann Axel Wallgren[4]), weiters Butterfield, A. Heineke, Erich Meyer und Merriam[5]) in einer gemeinsamen Arbeit, in welcher die Autoren die Rückkehr zu der ursprünglichen Altmann'schen Methode als wesentlich vorteilhafter als die Anwendung der Schriddeschen Abänderung empfehlen: endlich Stan. Klein[6]) mit der bei Schridde selbst erlernten Originalmethode. — Alle diese Untersucher sind der Überzeugung, daß die Altmannkörnchen unmöglich als Artkennzeichen einer bestimmten Zellform gelten können, und insbesondere Benda[7]) erklärt, daß sie nur mit den von ihm entdeckten Mitochondrien identisch sein können, welche in jeder lebens- und teilungsfähigen Zelle besonders in der Zeit der aufsteigenden Vitalität vorkommen und recht verschieden in Größe und Gestalt sein können. Auch Naegeli hat die von Freifeld dargestellten Granula der Myeloblasten für identisch mit den Chondriokonten von Mewes erklärt, diese aber sind nur eine besondere Form der Mitochondrien Bendas. Schließlich hat Mewes[8]) gleichfalls diese Ansicht vertreten.

[1]) s. o.
[2]) S. Fol. haem. Bd. 8, Heft 1, S. 79.
[3]) Inaug.-Diss. Zürich 1909.
[4]) Fol. haemat. Bd. 8, Heft 4.
[5]) ebd.
[6]) Fol. haemat. Bd. 9, Heft 4 u. Zentralbl. f. allg. Path. u. path. Anat. Bd. 21, 1910
[7]) Fol. haemat. Bd. 8, Heft 3.
[8]) Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 75, 1910 (Ref. Fol. haem. Bd. XI, Heft 1.)

b) Sonstige morphologische Unterschiede.

Unter diesen Verhältnissen können wir die Schridde'schen Granula heute keinesfalls mehr objektiv als etwas für die Lymphozyten Spezifisches erklären, wir müssen vielmehr endgültig von ihnen absehen. Ebensowenig werden die sonstigen von Naegeli und Schridde angegebenen morphologischen Unterschiede: verschiedengradige Basophilie des Protoplasmas, verschiedene Zahl, Größe und Färbbarkeit der Kernkörperchen allgemein als Wesens- und Artmerkmale anerkannt; auch sie können hauptsächlich auf verschiedene Funktionszustände und den Grad der proliferativen Tätigkeit zurückzuführen sein. Auch die Unterschiede zwischen Lymphozyten und Myeloblasten, welche ich seinerzeit als im kreisendem Blute bei bestimmten Färbungen feststellbar angegeben hatte, kann ich heute nicht mehr als verläßlich aufrecht erhalten. Allerdings sind die Elemente, welche sich so färben, wie ich es im ersten Teile meiner Vorlesungen für die «lymphoiden Markzellen» angegeben habe, zweifellos myeloider Herkunft; aber die ungranulierten Elemente des myeloiden Gewebes müssen nicht so aussehen, wie ich mich durch die Beobachtung zweier Fälle von myeloidem Chlorom überzeugt habe. Die von mir seinerzeit beschriebenen Elemente sind offenbar in der Differenzierung schon etwas vorgeschrittene, wenn auch noch ungranulierte Zellen, die wieder aus Jugendstufen hervorgehen, welche im kreisenden Blute färberisch nicht als myeloid sichergestellt werden können.

Ganz belanglos sind ja diese morphologischen Unterschiede auch nicht, da sie selbst von den Gegnern der dualistischen Lehre mit den angeführten Einschränkungen zugegeben werden; ihr häufiges Vorkommen gerade bei den ungranulierten Elementen des myeloiden Gewebes weist eben auf eine besondere biologische Eigenart und Betätigung hin, welche den sonst äußerst ähnlichen Elementen des lymphadenoiden Gewebes fremd ist. Aber wir dürfen dermalen diese Unterschiede nicht als ausschlaggebend für die Trennung der Stammformen beider Gewebsbildungen hinstellen, sondern sie höchstens als Unterstützungsmittel verwenden, wenn wir andere, mehr maßgebende Gründe für die Trennung anzuführen vermögen.

c) Biologische Unterschiede zwischen den ungranulierten Zellen des Myeloidgewebes und jenen des lymphodenoiden Systems.

Zunächst möchte ich jetzt auf eine bemerkenswerte Erscheinung in den Ergebnissen der Maximow'schen Untersuchungen hinweisen: Immer und überall betont er,

daß dort, wo myeloides Gewebe aus Wanderzellen oder aus Endothelzellen entsteht, sich zuerst «große Lymphozyten» bilden, und daß von diesen die weitere Zellbildung ausgeht: niemals geschieht diese direkt von kleinen Zellen aus. Auch erwähnt Maximow unter den Produkten der Blutbildung in den Gefäßen und in der Leber niemals kleine Lymphozyten, sondern diese werden erst im Knochenmarke an letzter Stelle unter den Produkten der dortselbst stattfindenden Blutzellenbildung genannt. Das ist doch auffällig; umsomehr als sie hier anfänglich nur spärlich und erst später in nennenswerter Zahl gebildet werden sollen. Diese Knochenmarkslymphozyten werden von Schridde und Naegeli nicht als solche anerkannt, sondern als Mikromyeloblasten, Abkömmlinge der größeren Formen bezeichnet. Wir müssen sie also vorläufig als umstrittene Gebilde aus dem Spiele lassen. Dann kommen nach Maximow größere Mengen von kleinen Lymphozyten in der Thymus zur Entwicklung, und zwar wiederum durch Vermittlung großer Lymphozyten, in welche sich die ursprünglich kleineren Wanderzellen verwandeln. Stöhr*) dagegen hat die Lymphozytennatur der kleinen Thymuszellen geleugnet und diese für die verkleinerten ursprünglich epithelialen Thymuszellen erklärt. Ihm schließt sich mit großer Sicherheit Schridde an, welcher kategorisch erklärt, die kleinen Thymuszellen seien keine Lymhozyten: sie enthalten niemals die typischen Lymphozytengranula. Obwohl dieser Einwand gewiß nicht anzuerkennen ist, müssen wir doch vorläufig die Thymus ebenfalls aus unseren Betrachtungen ausschalten.

Sonach bleiben uns die Lymphknoten als diejenigen Organanlagen, in welchen wirklich unwidersprochen zum erstenmale typische kleine Lymphozyten in großer Menge auftauchen und fortdauernd gebildet werden. Leider ist ihre erste Entwicklung nicht von allen Seiten genügend erforscht worden, aber alle sind darüber einig, daß zuerst Lymphgefäße und Lymphsinus entstehen, die ein kavernöses Netz bilden, und daß sich erst dann zwischen ihnen die Lymphzellenherde entwickeln, und zwar ausschließlich oder doch weitaus überwiegend aus kleinen Lymphozyten. Ich hatte bisher stets die Meinung vertreten, daß als Stammzelle auch des lymphatischen Gewebes der große Lymphozyt anzusehen

*) Anatom. Hefte Bd. 31. Heft 3.

sei, bezw. jedenfalls eine große blaßkernige Zelle, welche sich allmählich zum großen Lymphozyten differenziert. Nun aber haben alle modernen Histologen eine dieser entgegengesetzte Anschauung über die erste Bildung lymphatischen Gewebes und lymphatischer Zellen überhaupt auf Grund tatsächlicher entwicklungsgeschichtlicher Beobachtungen ausgesprochen — darin sind Maximow, Naegeli und Schridde vollkommen einig. Nach allen modernen Untersuchungen also ist nicht ein großer Lymphozyt oder eine ihm isomorphe Zelle der Ausgangspunkt der lymphatischen Zellbildung, sondern eine kleine Zelle. Maximow beschreibt seine Beobachtungen so, daß sich aus kleinen Wanderzellen, welche dem Endothel der benachbarten Blutgefäße entstammen oder ihm anliegen, direkt kleine Lymphozyten mit dunklem Kerne bilden; allerdings verwandeln sich andere Wanderzellen wieder in große Lymphozyten und diese bilden ihrerseits jetzt kleine; jedenfalls aber sind zur Erzeugung von kleinen Lymphozyten große Lymphozyten nicht unbedingt notwendig. Naegeli und Schridde sprechen sich noch viel kategorischer aus, indem sie strikte behaupten, die ersten Lymphozyten seien ausschließlich klein, und auch die ersten Follikel bestehen ausschließlich aus kleinen Lymphozyten, ohne Keimzentren. Ich muß diesen Entwicklungsgang also als eine histologisch unbestrittene Tatsache hinnehmen. Und der Tatsache beuge ich mich, wenn auch nicht eben mit voller Überzeugung.

Aber gerade, wenn diese Tatsache zu Recht besteht, würde sie meines Erachtens ein ganz wesentliches Argument bedeuten für die grundsätzliche Trennung des lymphatischen Gewebes und seiner zellulären Abkömmlinge vom myeloiden Gewebe und seinen Produkten. Wenn auf der einen Seite die Zellen der myeloiden Reihe nur aus Großlymphozyten, die sonach als eigene wohlumschriebene Zellform anerkannt werden, hervorgehen, und wenn diese großen Lymphozyten durch mindestens 2 bis 3 Monate der embryonalen Entwicklung überhaupt kleine Lymphozyten nicht erzeugen; wenn auf der anderen Seite das lymphadenoide Gewebe der Hauptsache nach direkt aus kleinen Zellen entsteht, welche erst später in Zellen vom Charakter der großen Lymphozyten übergehen, und wenn diese großen Lymphozyten überhaupt keine eigene Zellart darstellen, sondern nur als teilungsreifer Zustand im Leben des kleinen Lymphozyten betrachtet

werden dürfen; wenn weiters auch aus den großen Lymphozyten des lymphadenoiden Gewebes, d. h. aus den Keimzentren n i e m a l s spezifische myeloide Zellen hervorgehen — dann sind die großen Lymphozyten des myeloiden Gewebes und die großen Lymphozyten des lymphadenoiden Apparates n i c h t gleichwertige Bildungen: sie mögen isomorph im Sinne von isomer sein, aber sie haben eine verschiedene Entwicklung und haben durchaus verschiedene biologische Fähigkeiten. Sie dürfen also gerade sowenig mit dem gleichen Namen bezeichnet werden, wie man in der organischen Chemie isomere Verbindungen von verschiedenen Eigenschaften mit dem gleichen Namen belegt.

Bildung von myeloiden Zellen in Lymphknoten und von Lymphozyten im Knochenmarke.

Die Gründe für diese Trennung lassen sich leicht auch noch weiter ausführen und vermehren, und die zu erwartenden Einwände lassen sich meines Erachtens ohne Schwierigkeit wiederlegen. Auch M a x i m o w gibt ohneweiters zu, daß sich in normalen Keimzentren keinerlei Elemente unbestritten myeloiden Charakters bilden, weder im Embryo noch insbesondere später unter normalen oder krankhaften Verhältnissen. Er hat ja nach dem Ergebnisse der in seinem Laboratorium ausgeführten Experimente auch zugegeben, daß es nur äußerst schwer gelingt, künstliche Bedingungen zu schaffen, unter welchen eine solche myeloide Zellbildung im lymphadenoiden Parenchym stattfinden würde. Wenn im embryonalen Leben so wie an beliebigen anderen Stellen im Organismus myeloide Zellbildung auch in Lymphknoten statthat, so geschieht das nicht vom adenoiden Parenchym, sondern vom Stützgewebe aus, immer im unmittelbaren Anschlusse an die Gefäße, genau in derselben Weise wie in der Milz und in der Leber oder sonstwo; es handelt sich nicht um eine myeloide Umwandlung lymphadenoiden Gewebes, sondern um das Eindringen eines artfremden Elementes in dieses, und bei höheren Graden der Entwicklung direkt um eine Verdrängung des adenoiden Gewebes durch das neugebildete myeloide, das seine Herkunft nicht von den Lymphozyten des adenoiden Apparates, sondern von den Endothelien der Gefäße oder deren adventitiellen leukozytoiden Zellen ableitet. Auch die Monophyletiker erkennen ausdrücklich diese Tatsache an, insbesondere P a p p e n h e i m. In ganz analoger Weise entsteht umgekehrt im Knochenmarke lymphadenoide Wucherung. Es mag sehr wohl sein, daß sich im embryonalen

Leben dort im Stützgewebe neben dem eigentlichen Parenchym in gewissen Entwicklungszeiten etwas mehr Lymphozyten vorfinden als später, wo sie nach Helly, Naegeli und Schridde nur spärlich oder sogar nur ganz vereinzelt in der Umgebung von Gefäßen vorgefunden werden. Diese Angaben sind übrigens nicht unbestritten. Oehme*) hat im Marke kleiner Kinder, insbesondere allerdings rachitischer, ganz typische Lymphfollikel mit Keimzentren und Bildung kleiner echter Lymphozyten gefunden. Ob diese Follikelbildungen noch als normal oder schon als krankhaft bezeichnet werden sollen, bleibt dahingestellt. Es mag sonach selbst ein wesentlicher Teil jener kleinen Lymphozyten, welche Maximow im embryonalen Knochenmarke findet, wirklich echte Lymphozyten und nicht Mikromyeloblasten und basophile Erythroblasten darstellen, wenn sie auch keine Follikel bilden. Das wäre nur ein volles Analogon zu der Einlagerung myeloider Zellbildungsherde in die Lymphdrüsen und adenoider Follikelapparate in die vorher ausschließlich im myeloiden Sinne zellbildende Milz.

Alle Blutbildungsapparate stehen einmal in innigeren Wechselbeziehungen zu einander als zu ganz fremden Organen; sie gehen alle aus der gleichen Ur-Gewebsformation hervor, haben also die gleichen Ur-Mutterzellen, und in den hauptsächlichsten Blutbildungsorganen erfolgt wenigstens zu gewissen Zeiten des embryonalen Lebens Zellbildung im Sinne der beiden Systeme, wenn auch genetisch und räumlich getrennt, so doch friedlich nebeneinander. Man kommt eben mit der Hypothese von Maximow, daß nur verschiedene Existenzbedingungen die Ursache dafür sind, daß in den Lymphknoten die großen Lymphozyten sich nur zu kleinen Lymphozyten, und in Leber, Milzpulpa und Knochenmark sowie ursprünglich innerhalb der Gefäße nur zu den verschiedenen Zellen der myeloiden Reihe entwickeln, nicht aus. Diese verschiedenen Bedingungen können nicht außerhalb der Zellen, sondern müssen in ihnen selbst gelegen sein, sonst ließe sich weder die eben besprochene, im normalen Embryo ganz regelmäßig vorkommende Entwicklung beider Bildungssysteme in dem gleichen Organe zwanglos erklären, noch auch die im späteren Leben unter den verschiedensten Bedingungen so häufig, ja

*) Münchner med. Wochenschr. 1909, Nro. 9.

geradezu leicht erfolgende Wiederbelebung des in dem betreffenden Organe schon längst erloschenen anderen, eigentlich fremden Zellbildungstypus.

e) Ausgangspunkt der Lymphzellenbildung.

Deshalb erscheint es mir auch fraglich, ob Maximow wirklich recht hat, wenn er aus seinen Präparaten schließt, daß die Entwicklung der kleinen Lymphozyten in den sich neubildenden Lymphknoten auf Kosten der Endothelien der Blutgefäße oder auf Kosten von ihnen unmittelbar angelagerten Mesenchymzellen erfolgt. Wo Lymph- und Blutgefäße so innig durcheinander geflochten sind, ist wohl eine Täuschung oder eine zu subjektive Beurteilung eines Befundes leicht möglich. Viel näher läge, wenigstens nach den eben wiedergegebenen Betrachtungen die Annahme, daß jene Mesenchymzellen, welche soeben die Bildung der speziell für das lymphatische System bestimmten Lymphgefäßendothelien veranlaßt haben, oder diese selbst den Ausgangspunkt auch der Lymphzellenbildung darstellen, da erst beide zusammen die adenoide Gewebsanlage bedeuten, geradeso wie die Schwesterzellen der Blutgefäßendothelien und diese selbst den Ausgangspunkt der myeloiden Zellbildung darstellen. Maximow leugnet diese Möglichkeit nicht ganz, meint aber, daß sie ziemlich bedeutungslos wäre. Schridde hat ja die Bedeutung der Lymphgefäßwandzellen für die Entstehung der adenoiden Gewebsbildungen nicht erwiesen, sondern nur erschlossen und hat sie immer als hypothetisch hingestellt. Ich bin auf demselben Wege zu der gleichen Meinung gekommen und war sehr erfreut, von Schridde am Abend vor Erstattung unserer Referate in Köln seine mir bisher unbekannte Ansicht zu hören und die Übereinstimmung mit der meinen feststellen zu können; ich habe sie nicht von ihm kritiklos übernommen, wie Pappenheim, naturgemäß in voller Unkenntnis der tatsächlichen Verhältnisse, ohneweiters behauptet.

Diese Frage spielt übrigens eine ganz nebensächliche Rolle und soll nicht künstlich einen größeren Unterschied zwischen Maximows und meinen Ansichten hervorbringen, als er wirklich besteht.

f) Lymphoide Zellen bei den akuten und chronischen Leukaemien.

Wenn ich jetzt in der Begründung meiner Ansicht von der Wesensverschiedenheit der ungranulierten Elemente des lymphadenoiden und des myeloiden Gewebes weitergehe, so muß ich zunächst auf das außerordentlich charakteristische histologische und klinisch-haematologische Verhalten der Leukaemien

zu sprechen kommen. Das Verhalten der chronisch-myeloiden und chronisch-lymphatischen ist zu allgemein bekannt, als daß ich es hier erörtern müßte. Aber gerade der Umstand, daß durch die histologische Untersuchung unter den bisher ohne Unterschied als großzellig-lymphatisch oder lymphoid bezeichneten und dem lymphozytären System zugewiesenen akuten Formen jetzt zwei verschiedene und gegensätzliche Typen voneinander geschieden werden konnten, spricht mit einer so unverkennbaren Deutlichkeit zu gunsten der auch für die weitest entdifferenzierten Zellformen beider Systeme selbst im Zustande höchstgradiger Wucherung und trotz größter Formähnlichkeit noch zu Recht bestehenden Wesensverschiedenheit, daß auch Pappenheim*) sich dieser Erkenntnis nicht verschließen kann. Ganz nebenbei möchte ich hier auch noch auf den vollkommen verschiedenen Ausfall der Oxydasereaktion bei diesen beiden Krankheitsformen (positiv bei den myeloiden, negativ bei den lymphadenoiden) hingewiesen haben.

g) Entwicklungsgang der echten Lymphozyten.

Ich muß mich schließlich auch noch ein klein wenig mit den kleinen Lymphozyten des kreisenden Blutes und dem Entwicklungsgange dieser Zellen überhaupt beschäftigen. Wie schon gesagt, gingen alle meine bisherigen Vorstellungen über diese Frage auf die früher auch bei den Histologen allgemein anerkannte Annahme zurück, daß die Keimzentrumzellen, also die großen Lymphozyten, die Stammform der kleinen Lymphozyten darstellen. Die modernen Histologen scheinen diese frühere Annahme insoferne umgestürzt zu haben, als sie zwar im fertigen Lymphfollikel die kleinen Lymphozyten aus den großen blaßkernigen Keimzentrumzellen hervorgehen lassen, diese aber selbst wieder bloß als teilungsreifen Zustand einer vorher kleinen Zellform hinstellen. Sie betrachten also den Lymphozyten überhaupt als eine zelluläre Einheit und die kleinen und großen Lymphozyten nur als verschiedene Funktionsstadien dieser einheitlichen Art. Sie schreiben auch den ins Blut eingeschwemmten kleinen Lymphozyten die Fähigkeit zu, sich zu vermehren und in große Lymphozyten umzuwandeln, wenigstens außerhalb der Gefäße.

Da alle genannten Autoren auch eine direkte Vermehrung der kleinen Lymphozyten ohne vorherige Umwandlung in

*) Fol. haematol. Bd. 5, 1908.

große Lymphozyten ausdrücklich annehmen, erscheint es mir eigentlich als ein großer Luxus, daß der Organismus für jenen Zweck, der auf einfacherem Wege erreicht wird, sich auch noch eine ganz spezielle Zellumformung leistet. Das widerspricht allerdings seinen sonstigen Gepflogenheiten ziemlich gründlich, da er nichts zwecklos zu tun pflegt. Ich habe auch noch 1908, trotzdem ich die jetzt erwähnten Anschauungen kannte, die ältere Meinung von der Bedeutung der großen Lymphozyten als der tieferstehenden Mutterzellen der kleinen Lymphozyten vertreten, aber die Histologen erklärten von allen Seiten her, das gehe nun nicht mehr an. Wenn es also wirklich so steht, so muß ich nun meine Meinung allerdings teilweise aufgeben — aber doch nur teilweise. Denn wenn der Organismus es für notwendig findet, trotz der vorhandenen direkten Vermehrungsfähigkeit der ursprünglichen kleinen Zellen des lymphadenoiden Gewebes doch noch eine wesentlich größere Form zu bilden und diese sich durch mitotische Teilung wieder in kleine Zellen von analogem morphologischem Charakter wie die ursprünglichen kleinen Lymphozyten umformen zu lassen, so muß die zweite, aus den großen Lymphozyten hervorgehende kleinzellige Generation doch wenigstens irgendwie einen Fortschritt gegenüber der ersteren darstellen; also wahrscheinlich ein schärfer differenziertes Element. Und eben einer solchen, jedenfalls mehr biologisch als morphologisch ausdrückbaren Differenzierung würde dann meiner Meinung nach das Zwischenstadium des großen Lymphozyten dienen.

Mag dem nun sein, wie es will, soviel muß ich auch heute behaupten, daß die kleinen Lymphozyten des kreisenden Blutes eine neuerliche Umwandlung in große Lymphozyten oder in andere Zellen innerhalb des Kreislaufes unter normalen Verhältnissen sicher niemals durchmachen und wahrscheinlich auch nicht unter pathologischen, obwohl gerade Maximow das Übertreten in den Kreislauf als ein wahrscheinlich die Wiederkehr der proliferativen Fähigkeiten begünstigendes Ereignis auffaßt. Eine Wiederumwandlung in große Lymphozyten und die Bildung von Plasmazellen mag vonseiten mancher in die Gewebe ausgewanderter Lymphozyten erfolgen. Im Kreislaufe selbst aber erfolgt höchstens die mitotische Teilung von morphologisch nach meinen bisherigen Anschauungen als unreif zu betrachtenden Elementen, wenn solche unter krankhaften Verhältnissen in das Blut gelangen. Im übrigen

will ich über die Lymphozytenfrage in dem eben angedeuteten Sinne jetzt lieber nicht weiter sprechen; vielleicht haben sich in wenigen Jahren die Meinungen darüber weiter geklärt.

h) Schlußfolgerungen.

Soviel geht aber schon aus dem bisher Sichergestellten hervor: Während die ganze Zellentwicklung auf der myeloiden Seite von einer großen ungranulierten einfachkernigen Zelle ausgeht, die sich zunächst vielfach differenziert (in Erythroblasten, Myelozyten von dreifacher Granulierung und Riesenzellen), ehe sie auch Zellen vom ungefähren morphologischen Typus kleiner Lymphozyten liefert, ist im lymphadenoiden Systeme von vornherein das kleine Element vorherrschend und hat den vollen morphologischen Typus des kleinen Lymphozyten. Große Elemente treten hier erst im Laufe der gesteigerten Proliferation sicher hervor, und hier bleibt es auch jetzt unter normalen Verhältnissen stets und auch unter krankhaften Verhältnissen fast ausnahmslos bei der Bildung homologer kleiner Lymphozyten. Auch die seltenen Ausnahmen von dieser Regel müssen aber erst noch erwiesen werden, denn es ist hochwahrscheinlich, daß die dann im Bereiche lymphadenoider Gewebsbildungen auftretenden myeloiden Zelltypen von Elementen außerhalb des lymphatischen Parenchyms abstammen.

Mögen also auch die ungranulierten Elemente beider Systeme wenigstens in ihren Frühstadien isomorph sein, als identisch kann ich sie nicht ansehen, trotzdem sie von einer gemeinsamen Mutterzelle, der indifferenten Mesenchymzelle abstammen. Von dieser Zelle ab nehmen die beiden Zellbildungssysteme ihren eigenen, durchaus verschiedenen Entwicklungsgang, und meines Erachtens dürfen ihre Elemente deshalb auch trotz vorhandener morphologischer Ähnlichkeit — eine Gleichheit im vollen Sinne ist es ja auch morphologisch dann nicht mehr — nicht als wesensgleich betrachtet und nicht mit dem gleichen Namen bezeichnet werden.

Aber, ich wiederhole das nochmals, an dem gleichen Ursprunge beider zweifle ich nicht im mindesten. Wenn bei niedrigen Tieren, wie die vergleichend-entwicklungsgeschichtlichen Arbeiten z. B. von Pappenheim*) zeigen, eine so klare Differenzierung wie bei den Säugern fehlt, so ist darin nur ein Beweis für den gleichen Ursprung zu sehen, keinesfalls

*) Fol. haemat. Bd. 8. Heft 6.

aber irgend etwas mehr. Bei den Säugern und beim Menschen ist eben diese Differenzierung und Arbeitsteilung wenigstens in den Blutbildungsstätten bereits strenge durchgeführt.

1) Herkunft, Morphologie und Bedeutung der großen einkernigen Leukozyten.

Jetzt muß ich aber im Zusammenhange mit der Lehre von der Blutbildung auch noch über die großen einkernigen Leukozyten des normalen Blutes, ihre Bedeutung und Herkunft sprechen. Im ersten Teile unserer Vorlesungen sind über diese Frage nur ganz allgemeine Andeutungen gegeben, und auch in der ein Jahr später erschienenen Abhandlung, in welcher ich, wie oben erwähnt, die Einführung des Namens «Splenozyten» vorschlug, konnte ich weitere Aufschlüsse über ihre Entstehung nicht geben; ich war nur nach wie vor von ihren nahen Beziehungen zum myeloiden Leukozytenbildungssysteme überzeugt. Den Anlaß, mich mit diesen Zellen zu beschäftigen, bot mir erst eine zu Anfang des Jahres 1906 gemachte Beobachtung einer chronisch-myeloiden Leukaemie, welche während eines terminalen akuten Nachschubes eine hochgradige Entdifferenzierung der Myelozyten aufwies, und bei welcher in größten Mengen an ihrer Statt Zellen im Kreislauf erschienen, welche in ihrem ganzen Habitus die weitestgehenden Ähnlichkeiten mit den großen einkernigen Leukozyten darboten, und deren Zusammenhang mit den ungranulierten Vorstufen der Myelozyten andererseits durch zahllose Übergänge zweifellos war. Allerdings waren das pathologische Zellformen, Produkte überstürzter Bildung und unvollkommener Ausreifung, meist mit deutlich sichtbaren Kernkörperchen, mit einem sehr oft wellig begrenzten, in ganz verschiedenem Ausmaße basophilen, an der Peripherie häufig stärker färbbaren breiten Protoplasma. In diesem ließen sich bei Triazidfärbung häufig in verschiedenen Graden der Deutlichkeit neutrophile Granula nachweisen, und bei Giemsafärbung zeigten sich ebenfalls in ganz wechselndem Ausmaße kleine azurfarbene Granula, die sich von jenen der wohlentwickelten jungen neutrophilen Myelozyten in keiner Weise unterschieden. Vor allem aber war die Kernumformung so charakteristisch gleich jener der großen einkernigen Leukozyten, daß es bei jenen Zellen, welche ausgesprochen pathologischen Charakter nicht zur Schau trugen, einfach unmöglich war zu sagen, ob das eine pathologische Entwicklungsform eines Myeloblasten oder ein normaler großer einkerniger Leukozyt sei. Ich kennzeichnete also diese Zellen damals als «splenoide Zellen» und meinte, daß

im myeloiden Gewebe gewissermaßen als neues Mitglied der Sippe eine nur zu mangelhafter Granulationsbildung gelangende Entwicklungsreihe, welche normalerweise die großen einkernigen Leukozyten liefert, zu pathologischer Wucherung gekommen sei.

Der besprochene Fall kam leider nicht zur Autopsie. Seitdem aber die bereits mehrmals erwähnten Fälle akuter «makrolymphoider» Myeloblasten-Leukaemien bekannt und histologisch auf Wucherung des nur ganz mangelhaft differenzierten Myeloidgewebes zurückgeführt wurden, habe ich mich für berechtigt gehalten, meine Ansicht dahin auszugestalten und umzuformen, daß ich die normalen großen einkernigen Leukozyten als die physiologischen Alterungsstufen der im myeloiden Gewebe gewissermaßen als Ersatzreserven vorhandenen, zur Myelozytenbildung aber unter gewöhnlichen Verhältnissen im extrauterinen Leben nicht mehr benötigten Myeloblasten anspreche. Darnach würden sie also, wie ja von allen Seiten zugegeben wird, im Knochenmark entstehen können; ich meine allerdings, daß für ihre Bildung nicht nur das funktionierende Markgewebe in Betracht kommt, sondern daß sie, namentlich unter nicht ganz physiologischen Verhältnissen, wahrscheinlich auch von jenen den Myeloblasten gleichwertigen Zellen abstammen können, welche als verkümmerte Reste ehemaligen Markgewebes an jenen Stellen zurückgeblieben sein dürften, wo einmal im embryonalen Leben myeloide Zellbildung außerhalb des Knochenmarkes stattfand und wo, offenbar durch ihre Vermittlung, unter pathologischen Verhältnissen auch beim Erwachsenen myeloide Funktion wieder von neuem zu erwachen pflegt. Als solche Orte denke ich mir vor allem die Milzpulpa, wo ja nach den Angaben erster Histologen (v. E b n e r, S t e r n b e r g) auch unter normalen Verhältnissen noch beim erwachsenen Menschen einzelne Myelozyten und Erythroblasten beobachtet werden können, und dann ganz allgemein das perivaskuläre Gewebe, vielleicht besonders in den Lymphknoten und im adenoiden Gewebe überhaupt, mit Rücksicht darauf, daß sich dort neben der Milz am häufigsten myeloide Zellbildung ansiedelt.

In dieser Anschauung treffe ich mich mit mehreren anderen Autoren, ohne in vollkommener Übereinstimmung mit ihnen zu sein. Zunächst mit K u r t Z i e g l e r*), welcher

*) l. c.

die normalen großen einkernigen Leukozyten mit anderen Worten direkt als im Blute kreisende und nur auf die Gelegenheit zur Weiterdifferenzierung im Sinne des leukoblastischen Myeloidgewebes wartende Myeloblasten erklärt. Diese Auffassung kann ich keinesfalls teilen; denn meiner Meinung nach sind die großen einkernigen Leukozyten das Endprodukt der ihnen zugehörenden Entwicklung, sie haben oft schon ihre Kernkörperchen verloren und haben allgemein als solche anerkannte Alterscharaktere angenommen. Sie sind in ihrer Art reife Elemente, welche meiner Überzeugung nach gewiß niemals in irgend eine andere Zellform, weder in einen polymorphkernigen Leukozyten noch in einen Myelozyten übergehen, obgleich Pappenheim, der ja immer besser weiß, was ein anderer meint und sagt, als dieser selbst, erklärt, ich behaupte diesen Übergang. Bilder, welche die Meinung eines «Überganges» zu erwecken vermögen, kommen nur bei den pathologischen «Splenoidzellen» vor. Einen Zusammenhang mit der Bildung pathologischen Myeloidgewebes haben unsere Zellen meiner Meinung nach nur insoferne, als jene Zellformen, deren Abkömmlinge unter normalen Verhältnissen die großen einkernigen Leukozyten sind, auf krankhafte Reize hin sich wieder granulär differenzieren und außerhalb des Knochenmarkes der Ausgangspunkt einer pathologischen myeloiden Gewebsbildung werden können. Mit Sternbergs Ansichten treffe ich mich insoferne, als er die großen einkernigen Leukozyten ganz allgemein als Abkömmlinge der leukozytoiden Adventitiazellen ansprechen möchte. Ich meine allerdings, daß diese Zellen normalerweise höchstens in den Blutbildungsorganen aktiv seien, sonst sich aber im Ruhezustande befinden dürften; im übrigen aber ist mir der von Marchand und von Naegeli vertretene Gedanke, daß sie myelopoetische Fähigkeiten besitzen und der Ausgangspunkt der krankhaften perivaskulären myeloiden Gewebsbildungen seien, durchaus wahrscheinlich, umsomehr, als er mit den entwicklungsgeschichtlichen Forschungen Maximows übereinstimmt, der die lymphoiden Wanderzellen, von welchen er ausschließlich die extravaskuläre Blutbildung herleitet, abgesehen von der ersten embryonalen Entwicklungszeit nur mehr perivaskulär entstehen läßt. Andere Autoren, so Pappenheim, Helly und Weidenreich*) bringen die großen

*) S. Fol. haemat. Refer. Bd. XI Heft 2 (Vortrag in der Berl. haemat. Gesellsch.)

einkernigen Leukozyten mit den Lymphozyten in genetischen Zusammenhang, indem sie behaupten, man finde sie vornehmlich oder doch vielfach in den Keimzentren und unter den großen Zellen der Markstränge in den Lymphknoten. Sie seien nichts anderes als gealterte Großlymphozyten.

Ich habe schon im ersten Teile der Vorlesungen und in späteren Veröffentlichungen die Gründe angeführt, welche mich zwingen, die im Blute unter normalen Verhältnissen kreisenden großen einkernigen Leukozyten dem myeloiden Zellbildungssysteme einzuverleiben.

Ganz abgesehen von der Art der Kernumformung, welche völlig jener bei tiefstehenden Zellen der myeloiden Reihe entspricht und von jener der Lymphozyten, wenigstens der mittleren und der kleinen, ganz verschieden ist, muß ich hier doch noch besonders auf das Verhalten des Protoplasmas hinweisen. — Nicht alle großen einkernigen Leukozyten auch des normalen Blutes sind diesbezüglich gleich. Manche sind offenkundig noch jünger und haben dementsprechend (siehe P a p p e n h e i m) ein relativ schmales und gut basophil färbbares Protoplasma und auch einen wenig gebuchteten Kern ; andere sind älter, haben ein breiteres, etwas weniger basophiles Protoplasma, aber es ist doch stärker basophil als jenes der alten Lymphozyten, und diese Zellen haben auch zumeist einen stärker gebuchteten Kern. Das Wichtigste aber ist, daß sowohl normaler- als krankhafterweise in diesen Elementen sehr oft zarte, nicht immer ganz runde und schwer darstellbare Granula vorhanden sind, welche ich schon vor 13 Jahren als rudimentäre neutrophile Körnchen bezeichnete, ohne dabei irgend einen Übergang zu ausgesprochen neutrophiler Körnung anzunehmen. Diese Granula sind bei guter Triazidfärbung m a n c h m a l zweifellos zu sehen und entsprechen dann ganz den allerersten Anfängen der Granulationsbildung in lymphoiden Markzellen (Myeloblasten). Bei Romanowskyfärbungen sind sie in dem sogenannten Azurtone, d. h. mit eosinsaurem Methylenazur färbbar und oft sehr deutlich sichtbar, aber regelmäßig recht klein und zumeist diffus im Protoplasma verteilt. — Die Färbbarkeit mit eosinsaurem Methylenazur hat nun insbesondere P a p p e n h e i m veranlaßt, diese Körnchen mit den Azurgranulis der Lymphozyten für wesensgleich zu erklären und ihre Zugehörigkeit zu den echten Zellgranulationen und zur neutrophilen Körnung im besonderen zu leugnen.

Das ist nun völlig unberechtigt. Die Färbung mit eosinsaurem Azur ist kein Kennzeichen einer bestimmten Granulationsart, sondern einfach eine mikrochemische Reaktion, welche Zellbestandteile ganz verschiedener Natur zeigen können. So ist sie auch das ständige Attribut der unreifen neutrophilen Granulation, wie das außer mir auch Naegeli, Grawitz*) und St. Klein*) völlig übereinstimmend behaupten. Auch ich habe mich wie Klein durch Vergleichsfärbungen mit Triazid und nach Romanowsky zur vollen Sicherheit von der Richtigkeit dieser Annahme überzeugen können und muß die entgegenstehende Anschauung von Pappenheim**) geradezu für unbegreiflich erklären, da die Dinge so klar auf der Hand liegen.

Die Azurkörnchen der Lymphozyten haben mit den «Azur»granulationen der großen einkernigen Leukozyten kaum etwas zu tun; sie sind auch morphologisch verschieden und haben nichts als eine mikrochemische Farbenreaktion gemeinsam; sie sind auch niemals bei der allerbesten Triazidfärbung darstellbar. — Dagegen kann man die Körnchen der großen einkernigen Leukozyten manchmal auch bei sehr guten Eosin-Methylenblaufärbungen bläulich gefärbt sehen, ebenso wie bei dieser Behandlung die ersten Anfänge der neutrophilen Granulierung in Promyelozyten. Daß diese rudimentär-neutrophilen Granula bei Triazid viel kleiner und undeutlicher erscheinen als bei Färbung nach Romanowsky, ist wohl so zu erklären, daß nur die letztere Farbmischung einen ihren Affinitäten ganz entsprechenden Farbstoff enthält, den sie also gierig aufnehmen, während vom Neutralfarbstoffe des Triazid nur Spuren aufgenommen werden. Genau so ist es ja auch bei den ganz unreifen Myelozytengranulationen. Dieser Azurfarbstoff muß eben entschieden mehr basische Eigenschaften haben als der abgesättigt neutrale Farbstoff des Triazids: — denn in den unreifen «neutrophilen» Granulationen überwiegt altbekanntermaßen die basophile Komponente, im Gegensatze zu den reifen, bei denen die oxyphile die stärkere ist. Daher die ungleiche Färbbarkeit beider Entwicklungstufen der gleichen Granulation bei Anwendung der üblichen Farbstoffgemische. —

*) S. Fol. haemat. Ref. Bd. IX. Heft 1. Berl. haematolog. Ges.
**) S. insbes. Fol. haemat. Archiv Bd. IX. Heft 3.

Alle diese Arteigenschaften der großen einkernigen Leukozyten zwingen mich heute wie ehedem, trotz allen Widerspruches von anderer Seite, unsere Zellen dem myeloiden Systeme anzugliedern und sie im besonderen als Alterungsformen jener Zellen zu betrachten, welche bei fortschreitender Differenzierung die neutrophile Zellreihe liefern würden. — Unter normalen und den meisten krankhaften Verhältnissen sind aber diese Elemente zur Erhaltung der neutrophilen Zellart im extrauterinen Leben nicht mehr notwendig; sie werden nur als Reserven für starken Mehrbedarf in Anspruch genommen, altern deshalb sonst im Zustande kaum angedeuteter Differenzierung und gelangen so in den Kreislauf, wo der Organismus für sie gewiß eine durchaus entsprechende Verwendung hat. Wir kennen von ihren Funktionen bisher nur die Phagozytose. — Ich sehe also in dieser Ausnützung auch der Reserven in Friedenszeiten wieder den Ausdruck einer rationellen Arbeitsteilung durch den Organismus. —

Trotzdem liegt es mir ferne, zu leugnen, daß auch die großen Lymphozyten der adenoiden Apparate den großen einkernigen Leukozyten ähnliche Alterungsstufen besitzen können, denen aber dann natürlich die Andeutung einer mangelhaft entwickelten neutrophilen Granulation vollkommen fehlen muß. Die vielgenannten «Rieder-Formen» wären ja eigentlich nichts anderes. Ob solche Zellen ins Blut gelangen, weiß ich nicht. Jedenfalls liegen sie normalerweise in den adenoiden Apparaten nicht an jenen Stellen, wo Zellausschwemmung in den Kreislauf, sei es in die Lymphe, sei es ins Blut, statthat; sie fehlen vielmehr gerade an diesen Stellen, an den Rändern der Follikel und Markstränge. Jedenfalls spricht kein Befund im normalen und leukozytotischen Blute dafür, daß Zellen vom morphologischen Charakter der großen Einkernigen aus den lymphatischen Apparaten stammen. Unter gewissen krankhaften Verhältnissen allerdings wäre das möglich, und vielleicht werden zukünftige, eine Differenzierung ermöglichende Untersuchungsmethoden diesbezüglich zu positiven Resultaten führen; mir ist nämlich mehrmals bei alymphaemischen oder sublymphaemischen Lymphomatosen eine bemerkenswerte Reichlichkeit von Zellen, die ich nur als große Einkernige anzusprechen vermochte, aufgefallen und ich konnte mir diesen Befund nicht genügend erklären.

Wenn man aber solche Alterungsformen von großen Lymphozyten zugibt — dann wird wohl nichts anderes übrigbleiben, als diesen großen Lymphozyten auch den vollen Wert einer eigenen Zellart zuzuerkennen, sonst steht es schlecht um die Logik. Wenn man das tut, so ist das neben dem schon oben angeführten ersten ein zweiter Grund, jene kleinen Elemente, aus welchen nach Angabe der modernen Histologen die ersten Anlagen der lymphatischen Apparate gebildet werden, ehedenn es zur Bildung von großen Lymphozyten und von Keimzentren kommt, von den definitiven kleinen Lymphozyten, welche erst aus großen Lymphozyten hervorgehen und in den Kreislauf gelangen, zu trennen — wenigstens theoretisch, wenn auch in praxi eine Unterscheidung nach morphologischen Kennzeichen nicht möglich sein dürfte. Dann wären eben die «Lymphoblasten» nicht große, sondern ebenfalls kleine Zellen und ständen dadurch auch morphologisch im Gegensatze zu den Myeloblasten; die großen Lymphozyten aber würden erst den bereits spezifisch granulierten Myelozyten der myeloiden Entwicklungsreihe entsprechen, wie ich das auch bisher, allerdings unter Voraussetzung eines großen blaßkernigen Lymphoblasten als Vorstufe, angenommen habe.

Die großen Einkernigen durch Alterung aus kleinen Lymphozyten direkt entstehen zu lassen, wie es anscheinend auch M a x i m o w tut, halte ich für ein schon mit Rücksicht auf den durchaus verschiedenen Kerncharakter, sowohl was Chromatinanordnung als was die Eigenart der Kernumformung betrifft, nicht gut diskutables Beginnen. Es mag ja allerdings, namentlich bei etwas mangelhafter Kernfärbung, ausnahmsweise einmal unmöglich sein, bei einer bestimmten Zelle mit Sicherheit zu entscheiden, ob sie ein ungewöhnlich großer, gealterter kleiner Lymphozyt oder ein großer einkerniger Leukozyt ist. Aber wirkliche Übergänge zwischen beiden, die sich ja dann immer und nicht nur ausnahmsweise einmal finden müßten, kann man im kreisenden Blute nicht nachweisen.

Damit hätte ich wohl alles wesentliche heute vorliegende Tatsachenmaterial zur Frage der Blutbildung und Blutregeneration beim Menschen und bei den Säugetieren zusammengestellt und besprochen. Auf weitere vergleichend-entwicklungsgeschichtliche Beobachtungen einzugehen halte ich nicht für zweckmäßig, da hiedurch die Verhältnisse nur kompliziert werden und leicht Verwirrung entstehen könnte; das ist wohl

nur eine Sache des speziell auf diesem Gebiete arbeitenden Fachmannes. Wer sich von Ihnen übrigens über wesentliche Punkte daraus unterrichten will, findet eine Zusammenstellung in der 3. Auflage von C. S. Engels «Leitfaden zur klinischen Untersuchung des Blutes.»*)

Ableitung der eigenen Anschauung über Blutbildung aus den bisherigen Forschungsergebnissen.

Aus den mitgeteilten Tatsachen mag sich nach eingehendem Studium jeder seine eigene Meinung bilden; ich will Ihnen die meine, soweit sie bis zu einem gewissen Grade subjektiv ist, nicht aufdrängen. Immerhin aber fühle ich mich verpflichtet, sie Ihnen jetzt in zusammenfassender Form vorzutragen, gewissermaßen als Glaubensbekenntnis. Ich betone aber gleich im vorhinein, daß ich darin nicht etwas Definitives und Bleibendes sehe; meine Auffassung kann sich und wird sich jederzeit ändern, sobald neue Tatsachen aufgedeckt werden, welche bisher subjektive Anschauungen in objektiver Weise umzugestalten vermögen. In allen wesentlichen Punkten komme ich heute zu den gleichen Anschauungen, wie ich sie, dort allerdings der mir gestellten Aufgabe gemäß hauptsächlich von klinisch-haematologischen Gesichtspunkten ausgehend, in den Schlußsätzen meines auf der 80. Naturforscherversammlung zu Köln im September 1908 erstatteten Referates vertreten habe. Die Grundsätze meiner Anschauungen sind übrigens auch die gleichen geblieben wie zu der Zeit, da wir den ersten Teil dieser Vorlesungen abhielten; die neuen entwicklungsgeschichtlichen Forschungen haben das Gebäude nicht erschüttert, aber sie haben festere Fundamente geliefert, und Einzelheiten der Ausführung haben sich etwas verändert.

Es unterliegt wohl heute keinem Zweifel mehr, daß alle zelligen Elemente des Blutes eine gemeinsame Stammzelle haben, die allerdings noch nicht als Blutzelle bezeichnet werden kann. Wir haben sie in den ursprünglich gleichartigen und sich

*) Berlin, Hirschwald, 1908.

erst später in ganz verschiedener Richtung differenzierenden jugendlichen Zellen des embryonalen Mesenchyms zu suchen. Aus ihnen entstehen einerseits die Anlagen des Blutgefäßsystems und in innigem Zusammenhange mit diesem die Zellen des sogenannten myeloiden Gewebes: die roten Blutkörperchen, die granulierten Leukozyten mit ihren ungranulierten Vorstufen und die Knochenmarksriesenzellen. Andererseits entwickeln sich aus den gleichen zelligen Elementen die Anlagen des Lymphgefäßsystemes, und in innigem Zusammenhange mit diesem steht die Bildung des lymphadenoiden Gewebes und seiner zelligen Elemente. Aus dem Mesenchym entstehen drittens die verschiedenen Formationen der Bindesubstanzen. Auf dem Wege zur Bildung dieser Gewebsformationen wandeln sich nach mehreren Autoren (Saxer, Maximow, W. Dantschakoff) die Mesenchymzellen zunächst in das Zwischenstadium der (hauptsächlich lymphozytoiden) Wanderzellen um, in welchen dementsprechend die genannten Autoren die nächste Stammform der Elemente aller Blutbildungssysteme (und der Gefäße) sehen; aber auch diese Wanderzellen, deren Bedeutung von anderer Seite (Schridde) bestritten wird, sind ja nichts anderes als Mesenchymzellen auf dem Wege der weiteren Entwicklung. Ein grundsätzlicher Unterschied besteht also zwischen diesen beiden Auffassungen nicht.

Nur in frühembryonaler Entwicklungszeit bewahren sich die indifferenten Mesenchymzellen an allen Orten die Fähigkeit der allseitigen Differenzierung; je mehr die Arbeitsteilung und Organbildung im Embryo fortschreitet, desto klarer trennen sich auch die Differenzierungsgebiete der Mesenchymzellen von einander und lokalisieren sich getrennt zu wohlumschriebenen Gewebsbildungen. Doch scheint es keinem Zweifel zu unterliegen, daß manche Zellen im lockeren Bindegewebe auch des reifen Organismus sich für das ganze Leben ihre Differenzierungsfähigkeit in der Richtung der Blutzellenbildung bewahren, selbst an Stellen, wo normalerweise beim Erwachsenen eine solche Zellbildung nicht mehr stattfindet. Diese Zellen können dann auf verschiedene krankhafte Reize hin wieder zu aktiver Blutzellenbildung übergehen und dementsprechende Gewebsbildungen auch außerhalb der eigentlichen Blutbildungsorgane hervorbringen, allerdings hauptsächlich dort, wo während gewisser embryonaler Entwicklungsstufen eine gleiche Zellbildung stattgefunden hat.

Schon in ihren Anlagen, noch viel schärfer aber in ihrer endgültigen Ausgestaltung in der zweiten Hälfte des embryonalen Lebens und während des ganzen extrauterinen Lebens scheiden sich zwei Blutzellenbildungsapparate streng voneinander: der myeloide, welcher dauernd in der innigsten Verbindung mit dem Blutgefäßsysteme bleibt und im extrauterinen Leben normalerweise seine ausschließliche Lokalisation im Knochenmarke hat, — und der lymphatische oder lymphadenoide, welcher in inniger Verbindung mit dem Lymphgefäßsystem entstand und weiter besteht, sich teilweise noch im extrauterinen Leben weiter entwickelt und nicht auf ein bestimmtes Organ beschränkt bleibt, sondern sich beinahe überall im Organismus in den verschiedenartigen Formationen des adenoiden Gewebes erhält. Seine hauptsächlichsten Lokalisationen sind die Lymphknoten, die adenoiden Apparate und Follikel der Schleimhäute und der Milz; kleinste Lymphzellenherde finden sich aber auch außer den eigentlichen adenoiden Gewebsbildungen allerorts, und zwar in allen Organen in der Umgebung der Blutgefäße und der sie begleitenden Lymphspalten, so auch im normalen Knochenmarke*).

Die erste Blutbildung findet außerhalb des Körpers in der Dottersackwand statt. Dort bilden sich an bestimmten Stellen (Area opaca) die sogenannten Blutinseln aus Anhäufungen mesenchymaler (Wander-) Zellen. Die äußeren Zellen dieser anscheinend kompakten Zellstränge entwickeln sich zu den primären Gefäßendothelien (Gefäßwandzellen), die inneren werden zu primitiven Blutzellen, die entweder direkt unter Haemoglobinbildung in primäre Erythroblasten übergehen, oder sich zunächst mehrfach teilen und sich erst dann allmählich unter Haemoglobinbildung in rote Blutzellen umwandeln; ob auch einzelne von diesen Elementen dauernd haemoglobinfrei bleiben, ist noch eine offene Frage. Auch von den Gefäßwandzellen werden noch während der ganzen ersten provisorischen Blutbildungsperiode primitive Blutzellen nach innen zu gebildet und verwandeln sich wie die anderen in primäre Erythroblasten. Ob unter den Erythroblasten dieser Periode, welche anfänglich sehr viel größer sind als normale Erythrozyten und einen großen

*) Merkwürdigerweise kennt die Histologie bisher keine Lymphgefäße in Milz und Knochenmark; ich glaube aber nicht, daß sie hier fehlen, sondern daß sie erst entdeckt werden müssen.

blassen Kern besitzen, der sich erst später verkleinert und dunkler wird, mehrere von einander streng geschiedene Typen anzunehmen sind, darüber gehen die Beobachtungen an Menschen und Tieren auseinander. Beim Säuger läßt Maximow auch schon während dieser Periode definitive Erythroblasten verschiedener Größe und außerdem Knochenmarksriesenzellen entstehen, während mit Kölliker alle früheren Forscher und so auch Naegeli und Schridde beim Menschen während dieser Zeit nur die Bildung von primären Erythroblasten zugeben. Diese Zellen des menschlichen Embryos entsprechen jedenfalls den Metrozyten Engels und ihre großen blaßkernigen Elemente entsprechen den Megaloblasten Ehrlichs.

Während dieser Bildungsvorgänge in der Dottersackwand entstehen auch im Körper des Embryos das Herz und die ersten Gefäße, welche sich mit denen des Dottersacks verbinden. Gleich anfangs ist zwischen die Zellen der ersten Dottersackgefäße die Absonderung einer Flüssigkeit, des Blutplasmas erfolgt, die Zellen sind mobil geworden und werden jetzt, sobald der Kreislauf ermöglicht wurde, in den Körper des Embryo eingeschwemmt; es sind fast ausschließlich haemoglobinführende Zellen, nur ausnahmsweise und selten auch farbstoffreie Vorstufen solcher; diese bleiben sonst bis zur erfolgten Haemoglobinbildung zunächst im Dottersack. Sehr bald aber erfolgt die Bildung von Erythroblastenvorstufen auch durch die Endothelzellen der jungen Gefäße des embryonalen Körpers selbst, insbesondere von der Aorta aus. Von dieser Zeit an finden sich natürlich auch zahlreiche haemoglobinfreie Vorstufen von Erythroblasten im kreisenden Blute.

Während bisher die Bildung von ausschließlich (oder doch fast ausschließlich) haemoglobinbildenden und -führenden Zellen einzig und allein im Inneren der Gefäße erfolgte, tritt ein vollständiger Umschwung der ganzen Blutzellenbildung ein, sobald die Leberanlage entstanden ist. Von jetzt ab tritt die intravaskuläre Blutbildung allmählich vollkommen zurück, und an ihre Stelle tritt die extravaskuläre Bildung von Blutzellen, welche jetzt auch bereits die definitiven Zelltypen, und zwar nicht nur Erythroblasten, sondern auch die gesamten Formen der Granulozytenreihe und Knochenmarksriesenzellen liefert. Es kommt also zur Bildung eines vollgültigen myeloiden Parenchyms, und zwar zunächst nur an der Außenwand der Leberkapillaren zwischen diesen und den Leberzellbalken. Ob

die Gefäßwandzellen der Kapillaren oder außerhalb dieser gelegene mesenchymale Elemente (lymphozytoide Wanderzellen) der Ausgangspunkt dieser hepatalen Blutbildung sind, ist strittig, prinzipiell übrigens ziemlich gleichgültig. Es entstehen nebeneinander basophile Vorstufen von relativ kleinen Erythroblasten, welche, sobald sie Haemoglobin gebildet haben, zunächst als polychromatische und später als orthochromatische Normoblasten bezeichnet werden müssen, dann die basophilen ungranulierten Vorstufen der neutrophilen, eosinophilen und basophilen Myelozyten, welche Naegeli und Schridde als Myeloblasten bezeichnen, und Riesenzellen, welche den späteren Knochenmarksriesenzellen vollkommen gleichen. Aus den proliferierenden lymphoiden Zellen (Myeloblasten) entwickeln sich, allerdings relativ spärlich, die genannten drei Myelozytentypen, welche sich selbständig durch mitotische Teilung vermehren und sich allmählich zu den polymorphkernigen Leukozyten der drei Granulationsarten weiterentwickeln; zuerst entstehen regelmäßig die neutrophilen (spezialgranulierten) Formen. Echte kleine Lymphozyten werden nicht gebildet.

Alle diese Zellformen gelangen nun durch die sich auflockernden oder noch nicht geschlossenen Kapillarwandungen in den Kreislauf und verdrängen ganz allmählich die vorher ausschließlich vorhandenen primären Erythroblasten. Während dieser Zeit entstehen mitunter auch an anderen Stellen im Körpermesenchym abortive myeloide Blutbildungsherde, deren Produkte aber zumeist rudimentär bleiben und anscheinend oft gar nicht in den Kreislauf gelangen. Ein vollwertiges myeloides Blutbildungsorgan aber wird die Milz. Sie hat zu dieser Zeit noch keine Follikel, besteht nur aus Pulpa, und diese ist namentlich während des zweiten Drittels der embryonalen Entwicklung ein ausschließlich myeloides Organ. Die Zellbildung erfolgt hier in vollkommen gleicher Art wie in der Leber perivaskulär aus autochthonen Zellen schon zu einer Zeit, wo von Knochenmarkanlage noch keine Spur vorhanden ist. Endlich, wenn auch ihrer Entstehung entsprechend erst ziemlich spät, beherbergen auch die meisten Lymphdrüsen während des embryonalen Lebens eine Zeit lang perivaskuläre myeloide Blutbildungsherde, welche aber in keinerlei direktem Zusammenhange mit der lymphatischen Gewebsbildung stehen, bzw. wenigstens nicht aus ihr hervorgehen; sie werden vielmehr

sekundär im unmittelbaren Anschluße an die weiten Kapillarschlingen der Lymphknotenanlagen gebildet, genau so wie in der Leber und Milz. In allen diesen Organen sind eben nach der Art der kleinsten Gefäßanlagen besonders günstige Bedingungen für die myeloide Zellbildung gegeben.

Im dritten Embryonalmonate beginnt die Bildung der Knochenmarkanlage, indem eine mesenchymale Periostknospe in den Knorpel eindringt. Es entstehen reichlich Kapillarnetze, und zwischen ihnen beginnt zunächst ganz langsam, dann immer dichter und dichter die myeloide Zellbildung genau in der gleichen Weise wie bisher in Leber und Milz. Je mehr sich das Knochenmark zum myeloiden Blutbildungsorgane entwickelt und sich über den Körper ausbreitet, desto mehr tritt die Blutbildung dieser Art zunächst in der Milz und schließlich auch in der Leber zurück; die letzten Reste in der letzteren pflegen erst gegen das Ende des fötalen Lebens zur vollkommenen Rückbildung zu kommen, während die Milz sich schon früher einer Umgestaltung ihrer funktionellen Tätigkeit zugewendet hat. Das Knochenmarkgewebe enthält während der ersten Monate seines Bestehens noch in sehr großer Zahl die tiefsten Entwicklungsstufen seiner zelligen Elemente. So gibt es noch reichlich basophile Erythroblasten etwas verschiedener Größe, welche aber bereits in wechselnder Deutlichkeit die eigenartige Chromatinstruktur des Kernes, die man nicht gerade sehr glücklich als «Radspeichenfigur» bezeichnet, erkennen lassen und an ihr trotz des Fehlens von Haemoglobin leicht zu erkennen sind. Außerdem gibt es noch reichlich ungranulierte lymphoide Elemente von ziemlich beträchtlicher Größe, welche von Naegeli und Schridde als Myeloblasten bezeichnet werden, während sie Maximow und seine Schüler meines Erachtens vollkommen zu Unrecht in Gemeinschaft mit den Vorstufen der Erythroblasten und der kleinen Lymphozyten zusammen als «große Lymphozyten» benennen. Schridde schreibt den Myeloblasten eine fast gleichbleibende Größe zu, während Naegeli auch von zahlreichen kleinen Formen spricht, welche von den größeren abstammen. Kleine Lymphozyten gibt es nach Maximow anfänglich im Knochenmarke nur wenige, später werden sie allmählich reichlicher. Schridde und Naegeli bestreiten überhaupt das Vorkommen kleiner Lymphozyten im Knochenmarkparenchym und fassen die

kleineren Elemente ebenfalls als Myeloblasten auf. Es ist aber immerhin leicht möglich, daß sich nach der Mitte des embryonalen Lebens im Knochenmarke auch kleine Lymphozyten finden, ebenso wie anderwärts, allerdings aber nicht als Bestandteile und als Abkömmlinge des myeloiden Parenchyms, sondern als akzidentelle adenoide Einlagerungen, wie sie auch sonst um diese Zeit zu entstehen beginnen. Wenn dies der Fall ist, so handelt es sich jedenfalls zumeist nicht um Knötchen (Follikel), sondern um eine mehr diffuse Ausbreitung; dann muß wohl auch allmählich mit der Ausbildung des lymphatisch-adenoiden Apparates in seinen eigenen Gewebsbildungen die lymphatische Zellbildung im Marke wieder atrophieren, geradeso wie in der Thymus, und wie umgekehrt die myeloide Zellbildung in der Milz und Leber gänzlich zurücktritt zur Zeit der vollen Ausbildung des endgültigen myeloiden Zellbildungsorganes, des Knochenmarkes. Im Markgewebe des erwachsenen Menschen finden sich nämlich nur spärliche echte Lymphozyten. Es entspricht dieses Nebeneinander von beiderlei Gewebsbildungen in den speziell der Blutbereitung dienenden Organen anscheinend überhaupt einem allgemeinen Gesetze; denn, wie schon erwähnt, entstehen auch in den Lymphknoten myeloide Zellbildungsherde und später entstehen in der Milz, die ursprünglich rein myeloid war, unabhängig vom myeloiden Gewebe und dieses überdauernd die Malpighischen Körperchen als vollwertige Anteile des lymphadenoiden Systems.

Im Markgewebe liegen alle vorhandenen Parenchymzellen in einem anscheinend ungeordneten Durcheinander ohne strenge Sonderung; nur wenn man z. B. den Beginn einer Ansiedlung roten Markes in früherem Fettmarkgewebe verfolgt, kann man klarer als sonst sehen, daß doch die einzelnen Zellarten immer herdweise zusammenliegen und erst bei weiterer Ausbreitung allmählich durcheinandergeraten. Trotz ihres also offenkundig gemeinsamen Ursprunges läßt sich nach Naegeli und Schridde eine gesonderte, von den Endothelien bezw. Gefäßwandzellen einerseits und den Myeloblasten, basophilen Erythroblasten und Riesenzellen andererseits verschiedene und ihnen allen gemeinsame Mutterzelle nicht nachweisen; nur Maximow und die Anhänger seiner Lehre finden eine solche in ihrem «großen Lymphozyten». Ich kann mir eigentlich ein unmittelbares Entstehen so ganz verschiedenartiger Elemente aus der immer gleichbleibenden Endothel- oder Gefäßwandzelle

nicht recht vorstellen und habe das unabweisliche Bedürfnis, eine solche gemeinsame Mutterzelle des myeloiden Systems zu fordern; sie wäre es hernach, welche meines Erachtens allein den Namen «Myeloblast», oder sagen wir, um Unklarheit zu vermeiden, «Myelogonie» mit vollem Rechte verdiente, während dann für die Myeloblasten Naegelis der Name «Leukoblast» zu gebrauchen wäre. Ich führe das hier nur in aller Bescheidenheit an und will ja nicht durch eine voreilige Umdeutung gebräuchlicher Namen und durch Einführung neuer Bezeichnungen (die übrigens auch schon von anderen gebraucht wurden und jetzt wieder gebraucht werden) Verwirrung stiften. Änderungen der Benennung in diesem Sinne kämen erst in Betracht, wenn die zugrunde liegende strittige Frage in dem angedeuteten Sinne objektiv sicher entschieden wäre.

Schon gegen Ende des embryonalen Lebens treten im Markgewebe, das jetzt über das ganze Knochensystem verbreitet ist, allenthalben die unreifsten Elemente immer mehr zurück, währenddem die Zellvermehrung immer mehr von den bereits spezifisch volldifferenzierten, also mit Haemoglobin oder mit den ihnen zukommenden Protoplasmagranulationen ausgestatteten jugendlichen Zellformen übernommen wird, also von den Normoblasten und den drei Arten von Myelozyten. Diese sind durchwegs selbst vermehrungsfähig auf dem Wege der mitotischen Teilung, und aus den Produkten dieser Teilung entstehen unter Abnahme der Protoplasmabasophilie und unter Ausreifung der spezifischen Granula, von der schon im ersten Teile der Vorlesungen ausführlich gesprochen wurde, weiters bei den Leukozyten unter der ihnen zukommenden Umformung des Kernes die vollkommen reifen, für das kreisende Blut bestimmten Endprodukte. Bemerken will ich, daß auch im Marke zuerst die Differenzierung der neutrophilen Elemente erfolgt, dann jene der eosinophilen und erst relativ spät die Bildung von Mast-Myelozyten und Mastzellen. Basophile Erythroblasten finden sich im extrauterinen Leben nur mehr spärlich, je älter der Mensch wird, desto weniger. Auch die Myeloblasten (Leukoblasten) treten mehr zurück.

Der lymphatische Zellbildungsapparat entsteht in den für das lymphadenoide Gewebe charakteristischen Formationen erst relativ spät; die Zeit seines ersten, wahrscheinlich sehr bescheidenen Auftretens läßt sich nicht genau angeben, liegt aber

jedenfalls um die Mitte des fötalen Lebens. Seine Entwicklung hat mit der Geburt noch nicht den Höhepunkt erreicht, sie schreitet noch während der ersten Lebensjahre fort, und erst gegen Ende des Kindesalters beginnt eine Involution bis zu dem das ganze weitere Leben über bestehenbleibenden Ausmaße.

Maximow läßt, wie schon mehrfach erwähnt, die ersten kleinen Lymphozyten im Knochenmarke entstehen; dann besiedeln sie die epitheliale Thymusanlage, dann erst kommt es zur Bildung der ersten Lymphknoten. Nach den übereinstimmenden Angaben der drei oft genannten Autoren sind die ersten Anlagen dieser Gebilde an die Entstehung der ersten Lymphgefäße gebunden und sie werden weitaus überwiegend (Maximow) oder ganz ausschließlich (Naegeli und Schridde) von kleinen Lymphozyten, welche ohne Vermittlung von großen Lymphozyten entstehen, gebildet. Ob kleine (histiogene oder histiotope) Wanderzellen oder Gefäßwandzellen oder schließlich, wie Schridde und ich am meisten anzunehmen geneigt sind, Lymphgefäßwandzellen der Ausgangspunkt der Bildung kleiner Lymphozyten sind, ist noch strittig, wie überhaupt die Anfänge des lymphadenoiden Gewebes weniger genau erforscht sind als jene des myeloiden. In jedem Falle handelt es sich um Abkömmlinge der ursprünglich indifferenten Mesenchymzellen, aus welchen auch, allerdings viel früher, die Anlagen des myeloiden Gewebssystemes gebildet wurden. Auch die fertigen Follikel und Lymphknoten des embryonalen Lebens sollen noch keine oder nur äußerst spärlich große Lymphozyten oder gar Keimzentren aufweisen; solche treten erst auf, wenn eine lebhaftere Proliferation des lymphadenoiden Gewebes entsteht, hauptsächlich erst während der ersten Lebensjahre. Sobald sie einmal gebildet sind, läßt sich die Tatsache, daß sie den Ausgangspunkt und die Zentren der lymphatischen Zellbildung darstellen, nicht leugnen. Sie zeigen reichlich Mitosen und liefern kleinere, noch unreife Elemente, die dunklerkernig werden während sie vom Zentrum gegen die von den Lymphsinus bespülten Ränder der Follikel gedrängt werden. Als durchaus charakteristische kleine Lymphozyten treten sie dann zum großen Teile offenbar in die Lymphbahnen über, während ein anderer Teil direkt in umgebende kapillare Blutgefäßchen einwandert. In den Keimzentren der Follikel und in den Marksträngen, die stets in reicher Zahl, wenn auch ohne strenge Gruppierung zu Keimherden ebenfalls große

blaßkernige Elemente enthalten, finden sich nach Angabe verschiedener Autoren (P a p p e n h e i m, H e l l y) auch gelapptkernige Zellen, welche diese Forscher mit den großen einkernigen Leukozyten des Blutes identifizieren. Ich habe gerade vorhin meine Meinung darüber ausgesprochen. Fast allgemein anerkannt ist es, daß aus den Keimzentren und den großen Zellen der Markstränge niemals Zellen der myeloiden Bildungsreihe entstehen, weder unter normalen noch unter krankhaften Verhältnissen. Wenn sich myeloides Gewebe in Lymphknoten einlagert, was ja während des embryonalen Lebens normalerweise und später unter verschiedenen krankhaften Verhältnissen der Fall ist, so entsteht es in der unmittelbaren Umgebung der zwischen den lymphadenoiden Zellbildungszentren verlaufenden kleinen Gefäße, ist scharf vom vollkommen passiv verbleibenden adenoiden Gewebe selbst abgegrenzt und vermag dieses bei höhergradiger Entwicklung direkt zum Schwund, zur Atrophie zu bringen. Es handelt sich also um myeloide Einlagerung in Lymphknoten, nicht um myeloide Umwandlung des lymphadenoiden Gewebes.

Noch wesentlich später als die ersten Lymphknoten entstehen die Follikel der Milz und die Follikel und lymphatischen Plaques der Schleimhäute, insbesondere des Verdauungstraktes, deren Entwicklung sich dann noch ins kindliche Alter hinein fortsetzt. Alle diese Bildungen sind zwar nicht mit dem typischen Lymphsinusnetz der Lymphknoten ausgestattet, im übrigen aber vollkommen typische Bildungen des lymphadenoiden Apparates und kommen gewiß auch als Lymphozytenlieferanten für das Blut vielfach in Betracht.

Über den Entwicklungsgang der Lymphozyten als Zellart kann ich mich nicht in einer mir selbst zusagenden Weise äußern, da die Angaben der modernen entwicklungsgeschichtlichen Forscher mit meinen bisherigen Ansichten hierüber nicht übereinstimmen, und ich mich noch immer nicht entschließen kann, deren Befunde als unumstößliche Tatsachen hinzunehmen. Ich habe mir bisher immer vorgestellt, daß zuerst aus den undifferenzierten Mesenchymzellen große lymphoide Zellformen mit spezifisch lymphadenoider Entwicklungsfähigkeit entstehen, welche zu großen Lymphozyten ausreifen, daß diese sich durch Teilung vermehren, daß hiedurch junge kleine Lymphozyten entstehen, die ihrerseits auch noch teilungs- und vermehrungsfähig sind, und daß aus diesen die reifen kleinen Lymphozyten

hervorgehen, welche in Lymphe und Blut übertreten und dort weitere Umwandlungen nicht mehr durchmachen, sondern unter Verbreiterung des Protoplasmas und Abnahme seiner Basophilie, sowie zumeist unter Entwicklung der sogenannten Azurgranula altern und schließlich dem physiologischen Abbau verfallen.

Dieser Meinung gegenüber vertreten die modernen Histologen eine ganz andere Ansicht. Sie sagen: Die Stammzelle des lymphatischen Systemes und überhaupt seine einzige Parenchymzelle ist der kleine Lymphozyt, der immer bis zu einem gewissen Grade undifferenziert und weiter vermehrungsfähig bleibt. Der große Lymphozyt oder Lymphoblast der Keimzentren ist nicht eine eigene Zellart, welche in der Genese des lymphatischen Gewebes tiefer steht als der kleine Lymphozyt, sondern nur ein bestimmter Funktionszustand dieser Zelle, nämlich der teilungsreife Zustand. Er ist gewissermaßen ein schwangerer kleiner Lymphozyt, und auch die kleinen Lymphozyten des Blutes können wieder schwanger werden, wenn sie in die Gewebe auswandern; so vollzieht sich ein ewiger Kreislauf innerhalb derselben gleichen Zellform, nicht eine eigentliche differenzierende Entwicklung, wie sie in so ausgesprochenem Maße der Zellbildung des myeloiden Systemes zugrunde liegt.

Ich lasse es vollkommen dahingestellt, welche Anschauung mehr für sich hat. Nehmen Sie einstweilen jene Auffassung an, die Ihnen besser paßt und besser begründet zu sein scheint; in ein paar Jahren wird wohl eine objektive Entscheidung in diesem oder jenem Sinne möglich sein.

Über die Entstehung der großen einkernigen Leukozyten sprechen sich nicht alle Arbeiten der histologischen Forscher aus, ja manche Autoren gehen diesen Zellen geflissentlich aus dem Wege. So nennt sie Schridde überhaupt in seinen ganzen Untersuchungen niemals. Bezweifeln läßt sich nun allerdings ihre Existenz nicht für einen, der nicht nur Histologe, sondern auch «peripherer» d. h. klinischer Haematologe ist, was heute allerdings kein sehr angesehenes Geschäft mehr zu sein scheint. Ich habe meine eigenen Anschauungen über diese Zellen bereits oben wiedergegeben und brauche nichts mehr beizufügen.

Ebenso will ich jetzt vorläufig nur einige ganz kurze Bemerkungen über die Mastzellen und Plasmazellen machen, obwohl bezüglich dieser Elemente einerseits eine ganz verschiedenartige Entstehung behauptet wird, indem man von histiogenen

und haemalogenen oder haematischen Zellen spricht, andererseits auch die Identität der in den Geweben seßhaften und der im Blute kreisenden Formen bezweifelt oder direkt bestritten wird. Ich komme auf diese Dinge in anderem Zusammenhange in den nächsten Vorlesungen zu sprechen. Jetzt sei nur darauf hingewiesen, daß ich heute ebenso wie im ersten Teile der Vorlesungen trotz aller gemachten Einwände die Mastzellengranulation für eine durchaus wohlcharakterisierte und der eosinophilen gleichwertige spezifische Körnung ansehe. Alle die hiegegen geltend gemachten Bedenken Pappenheims und Weidenreichs sind meiner unerschütterten Überzeugung nach durchaus auf eine Verkennung der durch die eigentümlichen Löslichkeitsverhältnisse der Granulation bei verschiedener Behandlung in Gewebsschnitten und in Ausstrichpräparaten bedingten Unterschiede im Aussehen der Granula zurückzuführen und auf die unrichtige Einschätzung der durch ungeeignete Verfahren erzeugten Kunstprodukte und Zerrbilder, welche mit der gut konservierten Mastzelle allerdings gar keine Ähnlichkeit mehr haben. Heute sieht man auch in Blut-Trockenpräparaten schon viel leichter und häufiger gut erhaltene Mastzellenbilder, weil wenigstens die Jennerfärbung bei einem Teile dieser Zellen alle oder doch fast alle Granula erhalten läßt; man ist also nicht mehr so sehr wie früher auf die von mir empfohlene, etwas launische und immerhin komplizierte Methylenblau-Jodfärbung angewiesen, um sich bei einigermaßen eingehenderem Studium von der Richtigkeit meiner Anschauung zu überzeugen. Wenn dieser Hauptunterschied zwischen histiogenen und haematischen Mastzellen aber nicht anzuerkennen ist, so liegt auch kein Grund mehr vor, beide Formen grundsätzlich zu trennen. Über die Entstehung der histiogenen Zellformen spreche ich später.

Über die Plasmazellen und ihr Verhältnis zu den im Blute vorkommenden Reizungsformen habe ich dem, was ich schon in der vorletzten Vorlesung gesagt habe, eigentlich nichts mehr beizufügen, als daß ich bisher nicht imstande war, die durch Plasmareaktion ausgezeichneten Zellen des Blutes durchgängig in zwei morphologisch sicher unterscheidbare Typen, einen myeloiden, d. h. myeloblastischen, und einen lymphozytären zu trennen. Nach meinen klinischen Erfahrungen würde ich mich nur ungerne zu einer Trennung der bisher von mir

einheitlich so bezeichneten Reizungsformen in myeloblastische eigentliche Reizungszellen und lymphozytäre Plasmazellen entschließen, jedenfalls nur dann, wenn es mir einmal gelingen sollte, morphologische Unterschiede zweifelloser Art auch im kreisenden Blute zwischen beiden Formen konstant festzustellen. Vorläufig bin ich im Gegensatze zu Naegeli dafür, alle Zellen, welche ich bisher als Reizungsformen bezeichnet habe, auch weiter einheitlich zu benennen, entweder als «Reizungszellen» oder als «Blutplasmazellen», je nach Belieben, wobei dann der Begriff «Plasmazellen» für die Anhänger der dualistischen Lehre in dem Sinne zu erweitern wäre, daß auch die ungranulierten Elemente des myeloiden Gewebes gerade so gut wie jene des lymphadenoiden unter geeigneten Bedingungen imstande sind, Plasmareaktion anzunehmen und sich demnach in Blutplasmazellen umzuwandeln. Ich halte in voller Übereinstimmung mit Naegeli dafür, daß die myeloblastischen Elemente im kreisenden Blute die weitaus überwiegende Mehrzahl aller Reizungsformen ausmachen dürften. In den Blutbildungsorganen kommen Zellen mit Plasmareaktion ebenso wie im Blute unter normalen Verhältnissen nur äußerst selten vor, krankhafterweise können sie aber, wie in allen anderen Geweben, so auch in Lymphdrüsen, Milz und Knochenmark reichlich gefunden werden.

Ich habe noch einige Bemerkungen über das Verhalten der Blutbildungsorgane im extrauterinen Leben unter normalen und krankhaften Verhältnissen anzufügen.

Im frühen Kindesalter wuchert und gärt noch alles in der Blutbildung. Myeloide Zellbildung findet zwar normalerweise nur mehr im roten Knochenmarke statt, dieses aber ist über das ganze Knochensystem verbreitet und zeigt die lebhafteste Tätigkeit — kein Wunder, da ja nicht nur die durch physiologischen Abbau und infolge etwaiger krankhafter Zustände zugrunde gehenden Zellelemente zu ersetzen sind, sondern da mit dem rasch fortschreitenden Körperwachstum auch die Gesamtblutmenge andauernd vergrößert werden muß. Ganz ähnlich verhält sich das lymphadenoide Gewebe: es wuchert lebhaft, neue Lokalisationen werden allerorts gebildet und die Bedeutung des adenoiden Apparates ist eine wesentlich größere als beim erwachsenen Menschen.

Beim Übergang ins Jünglingsalter ändern sich allmählich die Verhältnisse. Das Körperwachstum wird geringer und hört ganz auf, dementsprechend wird der Bedarf an Blutzellen, absolut genommen, geringer. Das Knochenmark hat weniger zu leisten, das funktionierende rote Mark zieht sich allmählich auf die platten Knochen, die Rippen und Wirbelkörper zurück. Ebenso treten die lymphatischen Apparate an Größe und zelliefernder Funktion zurück; die Thymus atrophiert ganz. Im hohen Alter finden wir auch wohl weitergehende Atrophie namentlich im Knochenmarke — eine gelatinöse Umwandlung in Partien, welche sonst noch funktionierendes Mark enthielten. Ebenso führt manchmal Osteosklerose zu einer Verdrängung funktionierenden Markgewebes, für welches dann ein zumeist mangelhafter und oftmals einseitiger (vorwiegend leukoblastischer) Ersatz in rudimentären perivaskulären Blutbildungsherden außerhalb des Markes gesucht wird.

Über das Wiederaufleben myeloider Blutzellenbildung außerhalb des Knochenmarkes unter krankhaften Verhältnissen habe ich bereits früher, wenn auch summarisch, so doch alle wichtigen Tatsachen zusammenfassend berichtet. Hier sei nur noch darauf hingewiesen, daß selbstverständlich bei derartigen krankhaften Einflüssen nicht nur extramedulläre myeloide Zellenbildungsherde entstehen, sondern daß auch im Knochenmarke selbst einerseits das vorhandene rote Mark lebhafter proliferiert, andererseits an Stellen, welche die Blutzellenbildung bereits aufgegeben hatten, neuerlich funktionierendes rotes Mark zu entstehen pflegt. Dabei kann vielfach auch eine gewisse Einseitigkeit der Zellbildung, eine Störung im gewöhnlichen Verhältnisse der einzelnen Elemente des Markgewebes zueinander zustande kommen, ebenso wie auch wieder reichlicher besonders frühe Entwicklungsstufen gebildet werden können. Ganz einseitig ist aber die Zellnenbildung weder im Mark noch im perivaskulären Gewebe außerhalb der Knochen. Wenn es sich auch z. B. um eine Infektion handelt, welche eine neutrophile Leukozytose hervorruft und einen Mehrbedarf beinahe ausschließlich von neutrophilen Zellen bewirkt, so werden trotzdem außer neutrophilen Zellen und eventuell Myeloblasten auch kernhaltige Rote mitgebildet, ebenso im neuentstandenen Knochenmarke wie außerhalb. Umgekehrt werden bei schweren Anaemien, wenn es überhaupt zu einer histologisch nachweisbar gesteigerten Erythropoese kommt, nicht nur

Erythroblasten gebildet, sondern eben myeloides Gewebe, in dem nicht einmal immer der Erythroblast eine über das normale Maß hinaus bedeutsame Rolle spielt; das myeloide Gewebe ist eben eine Einheit, welche zwar morphologisch und funktionell weit auseinandergehende Bildungen in sich schließt, deren einzelne Elemente aber biologisch innig zusammenhängen und diesen Zusammenhang auch unter schwer pathologischen Verhältnissen immer in einem gewissen Grade bewahren. Sehr bemerkenswert erscheint es mir dabei, daß manche Infektionen (vor allem Abdominaltyphus) auf der einen Seite und posthaemorrhagische Anaemien auf der anderen in vielen Fällen geradezu eine Entwicklungshemmung des leukoblastischen Systemes bedingen*), indem vorwiegend Myeloblasten gebildet werden, deren weitere Differenzierung zu Granulozyten größtenteils unterbleibt oder doch eine mangelhafte ist.

Liegt schon darin eine Annäherung an embryonale Entwicklungszustände des Markgewebes (s. o.), so finden wir eine solche auch bezüglich des erythroblastischen Apparates bei manchen Formen schwerer Anaemien, auf die ich ebenfalls schon früher hingewiesen habe. Es sind vor allem schwere Anaemien des frühen Kindesalters, schwere akute Blutungsanaemien, namentlich dann, wenn sonst noch irgend ein das myeloide Gewebe reizender oder schädigender Prozeß, etwa eine Infektion mitspielt (z. B. infizierter Abortus), weiters die durch vielfache und diffuse Knochenmarksmetastasierung von Karzinomen hervorgerufenen und endlich die schweren erythrotoxisch-haemolytischen Blutgift-Anaemien. Endlich findet sich ein ähnliches Bild bei manchen Formen schwerer myeloider Leukaemien.

Wir sehen schon im kreisenden Blute bei allen diesen Erkrankungsformen eine große Mannigfaltigkeit von Erythroblasten: Von den kleinen gewöhnlichen Formen der annähernd orthochromatischen Normoblasten mit ihrem deutlich erhaltenen grobbalkigen Chromatinnetz zu stark polychromatischen Zellformen annähernd der gleichen Größe finden sich zunächst alle möglichen Übergänge, wie auch sonst bei jedem reichlicheren Auftreten kernhaltiger Erythrozyten. Aber die Erythroblasten zeigen in weiteren zahlreichen Formen auch eine immer deutlicher werdende Vergrößerung und erreichen schließlich

*) Morawitz und Rehn, Deutsches Arch. f. klin. Medizin, Bd. 92. 1907.

ganz leicht einen Durchmesser, welcher jenen des normalen Erythrozyten um das zwei- bis dreifache übertrifft. Dabei wird auch ihr Kern größer, das Chromatin feinnetziger, sodaß schließlich ein Bild zustande kommt, das man nach allen morphologischen Charakteren als das eines Megaloblasten bezeichnen muß. Daß sich von allen diesen Entwicklungsstufen wieder orthochromatische und polychromatische Exemplare und weiterhin auch wieder Alterungsformen mit piknotischem und karyorrhektischem Kerne oder nur mehr mit kleinen Kernresten vorfinden, erwähne ich nur nebenher. Man sieht auch, namentlich in den größeren Formen, gar nicht selten im kreisenden Blute typische Mitosen und bei kleineren Formen ebenfalls nicht selten Bilder mit einem tadellos schön strukturierten Doppelkern, dessen beide Teile noch durch eine zarte, schwach färbbare Brücke miteinander verbunden sind.

Am exstremsten sind die Unterschiede zwischen den beiden Endgliedern der Erythroblastenreihe bei den typischen Fällen schwerer perniziöser Anaemie; hier sind die größten Formen im Durchmesser auch viermal größer als ein normaler Erythrozyt, ihr Protoplasma hat oft nur sehr geringe Spuren von Haemoglobin aufzuweisen und ist sonst stark basophil, der Kern ist durch ein außerordentlich feines und dichtes Chromatinnetz in unverkennbarer Weise gekennzeichnet; auch diese Zellen zeigen häufig Mitosen. Trotzdem sind bei diesen Erkrankungsformen öfters die Mittelformen zwischen den kleinen und den extrem großen Erythroblasten nur spärlich vertreten, die Reihe ist keine lückenlose, dagegen finden sich im Markgewebe wie im Blute oft zahlreiche Erythroblasten vom morphologischen Typus der Normoblasten, nur bedeutend vergrößert.

Jedenfalls sprechen alle diese Bilder eine so deutliche Sprache in dem Sinne, daß nicht zwei Erythroblastentypen als morphologisch weit voneinander entfernte Zellformen übergangslos voneinander zu trennen sind, sondern daß es eine Entwicklungsreihe gibt, deren Endglieder eben die bekannten beiden Extreme darstellen. Ich meine das nicht so, daß ein Megaloblast durch Teilung zu einem Normoblasten wird; das erscheint mir durchaus unwahrscheinlich und jedenfalls unbewiesen. Wir sehen vielmehr große Erythroblasten mit allen Charakteren vorgeschrittener Altersreifung, auf der anderen Seite typische Normoblasten mit allen morphologischen Charakteren

der Zelljugend; so werden also wohl junge Megaloblasten zu alten Megaloblasten und durch Entkernung schließlich zu Megalozyten werden, ebenso wie andererseits junge Normoblasten zu alten Normoblasten und zu Normozyten werden; und mit den zwischen beiden Typen liegenden Zellformen wird es ebenso gehen. Eine zusammenhängende Entwicklungsreihe können nur die basophilen Vorstufen der Erythroblasten darstellen, in der Weise, daß die tiefststehenden basophilen Erythroblasten verhältnismäßig sehr groß sind und einen Megaloblastenkern aufweisen, und daß sie dann allmählich zu kleineren und dem Typus des basophilen Normoblasten sich immer mehr annähernden Formen ausreifen. Normalerweise erfolgt im Knochenmarke des Embryo und des erwachsenen Menschen die Haemoglobinbildung nur von seiten morphologisch ausgereifter kleiner Formen, während sie meiner Ansicht nach bei überstürzter Blutbildung krankhafterweise auch in minder- und schließlich in vollkommen unausgereiften Zellen vor sich geht. So entstehen Erythroblastengenerationen von verschiedener Größe und verschiedenen morphologischen Charakteren. Meine Vorstellung findet in den entwicklungsgeschichtlich-histologischen Untersuchungen von Naegeli und Schridde keine Stütze, letzterer kennt vielmehr nur die beiden Extreme. Dagegen stimmt meine Annahme mit den Ergebnissen der Beobachtungen Maximows über die intravaskuläre Erythrozytenbildung beim Kaninchen so tadellos überein, daß es aussieht, als hätte ich sie von ihm abgeschrieben, obwohl ich mir sie längst gebildet hatte, ehe Maximows Arbeiten erschienen.

Bemerkenswert erscheint es mir, daß sich diese morphologisch verschiedenen Erythroblasten überall dort finden, wo histologisch das Auftreten von myeloiden Zellbildungsherden außerhalb des Knochenmarkes festgestellt wurde, wo also zweifellos eine Inanspruchnahme viel weniger differenzierter Zellen für die Blutbildung erfolgt, als unter normalen und den meisten sonstigen pathologischen Verhältnissen. Das stimmt also wieder genau mit den von mir gemachten Voraussetzungen über die Entstehung der verschieden großen Erythroblastenformen überein.

Bei Zugrundelegung der erwähnten nicht bezweifelbaren klinisch-haematologischen Beobachtungen fällt es also außerordentlich schwer oder ist es vielmehr zumeist unmöglich,

eine scharfe prinzipielle Grenze zwischen Normoblasten und Megaloblasten zu ziehen, derart, daß die ersteren den definitiven, sekundären, die letzteren den primären oder primitiven Erythroblasten entsprächen. Ich komme vielmehr in Übereinstimmung mit Maximow dazu, auch für die sekundären Erythroblasten eine Differenzierungsreihe wenigstens im Embryo und später unter krankhaften Verhältnissen anzunehmen, deren tiefststehende Glieder den Namen Megaloblasten verdienen, wie er ihnen auch von Maximow zuerkannt wird; sie stehen jedenfalls morphologisch den primären Erythroblasten sehr nahe.

Sie sehen, meine Herren, daß ich mich immer wieder in wesentlichen Punkten mit Maximow treffe, obwohl dieser ein Monophyletiker strengster Form ist und ich mich als einen allerdings nicht blinden Vertreter der dualistischen Lehre bezeichnen muß. Der Urgrund liegt wohl darin, daß eigentlich im Wesen die Anschauungen beider Auffassungsrichtungen nicht mehr so sehr verschieden sind. Heute geben ja auch die Unitarier funktionelle und biologische Unterschiede zwischen den nach ihrer Auffassung einheitlich-lymphozytären Stammzellen der beiden blutzellenliefernden Gewebsformationen zu. Sie bleiben aber trotz dieser anerkannten und für die Entwicklung der beiden Systeme durchaus maßgebenden biologischen Verschiedenheiten als starr morphologisch denkende Histologen dabei, die Stammformen beider Systeme mit dem gleichen Namen zu belegen, mögen sie nun im Verbande ihrer Gewebsformation ausschließlich die Fähigkeit besitzen, kleine Lymphozyten zu erzeugen, oder aber auf der anderen Seite die ausschließliche Fähigkeit in sich haben, die ganzen Zellreihen des myeloiden Systems aus sich hervorgehen zu lassen, und mögen auch die Abkömmlinge der beiden Systeme funktionell, wie wir das nächstens sehen werden, durchaus gegensätzlich zu einander stehen. Daß aber schließlich das myeloide System genau so wie das lymphadenoide seinen Ursprung im Mesenchym hat und daß es ursprünglich nur eine einzige Form von Mesenchymzellen gibt, die sich dann unter verschiedenen äußeren Bedingungen in verschiedener Richtung differenziert, von welcher also ebensowohl das myeloide wie das lymphozytäre System ausgehen, das nehme ja ich, und das nehmen auch Naegeli und Schridde genau so an wie Pappenheim und Maximow. Und

wenn auch noch immer größere und grundsätzlichere Unterschiede zwischen den Anschauungen der Vertreter beider Richtungen bestehen, als bloß «ein Streit um Worte, d. h. um Namen», wie jetzt Pappenheim*) sagt, so ist zuzugeben, daß die einheitliche Benennung der großen einkernigen Zellen beider Systeme als «große Lymphozyten» von seiten der endtarier das größte Hindernis für die Anbahnung einer Unigültigen Verständigung zwischen beiden Richtungen ist.

Pappenheim**) hat sich, nachdem er jetzt viele 100 Seiten über große Lymphozyten, große einkernige Leukozyten und Verwandtes geschrieben hat***), zur Anerkennung eines «funktionellen Dualismus bei morphologischem Unitarismus» durchgerungen und er findet sogar, daß sich aus «Maximows Ausführungen ein Resultat ergibt, das sich ungefähr mit dem früheren Türk'schen monophyletisch-polyblastischen Schema deckt». Nur schweigt er darüber, daß meine heutige Auffassung (trotz spärlicher, durch die Ergebnisse der neuen Forschungen hervorgebrachter Änderungen in Einzelheiten) mit der in diesem früheren Schema enthaltenen älteren vollkommen wesensgleich ist, und daß er früher meine Darlegungen als unannehmbar und rückständig gröblich bekämpft hat, während er sich jetzt Maximow mit Begeisterung in die Arme wirft.

Pappenheim ist auch jetzt gar nicht mehr abgeneigt, den Namen «große Lymphozyten» für die großen einkernigen Zellen, von welchen nach Ansicht der Unitarier die Entwicklung beider Systeme ausgeht, fallen zu lassen und ihn durch einen indifferenten Namen, etwa «Lymphoidozyt», was doch wohl nichts anderes bedeutet als «Lymphoidzelle», zu ersetzen. Dieser Name entspräche dann der lymphoiden Stammzelle meines früheren Systems und der lymphozytoiden Wanderzelle Maximows. Aber Pappenheim muß ja schließlich verwirren — und deshalb erklärt er: der Myeloblast der Dualisten ist die gemeinsame Stammzelle der Lymphozyten und Leukozyten, also eine total indifferente Stammzelle und sollte deshalb richtiger Lymphomyeloblast heißen. Aus ihm, d. h. also aus dem «Myeloblasten der Dualisten» läßt er dann auf

*) Fol. haematol. Bd. VIII. H. 3. S. 301.
**) Fol. haematol. Bd. VIII. H. 3. S. 194-205 u. 296-303.
***) Fol. haematol. Bd. IV—Bd. XII.

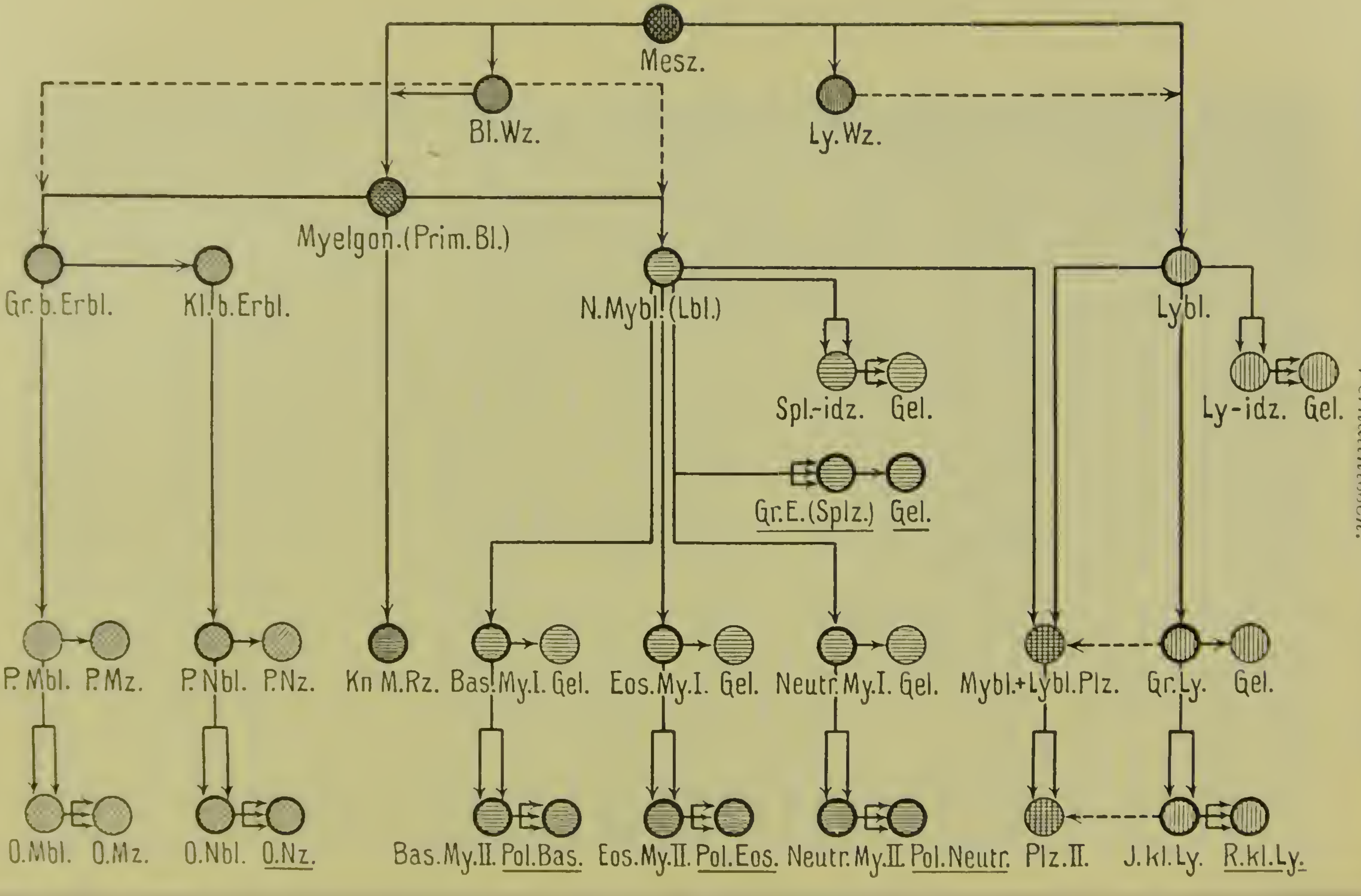
der lymphadenoiden Seite seinen früheren Makrolymphozyten hervorgehen, welchen er jetzt als «großen Mesolymphozyten» bezeichnet, und auf der myeloiden Seite eine «lymphoide Zelle mit Myelozytenkern», die er jetzt als seinen Myeloblasten oder neuestens auch als Leukoblasten bezeichnet und in welcher er eine neue unmittelbare Vorstufe seiner Promyelozyten sieht. So springt er mit den von ihm selbst und nicht minder mit den von anderen gebildeten und von diesen in einem ganz bestimmten Sinne gebrauchten Namen rücksichtslos um und meint offenbar, es glaube jemand, daß er etwas Neues geschaffen habe, wenn er alle Begriffe möglichst durcheinander gewirbelt und ein paar neue Bezeichnungen «geprägt» hat. — Aber lassen wir das.

Wenn wir nun zusammenfassend alles das überblicken, was ich heute als meine subjektive Auffassung aus den vorangestellten objektiv ermittelten Tatsachen abgeleitet habe, so werden Sie mit leichter Mühe zu der Überzeugung kommen, daß die reiche Fülle der durch die Forschungen der letzten Jahre insbesondere auf entwicklungsgeschichtlichem und histologischem Gebiete zu Tage geförderten neuen Tatsachen meine Ihnen vor 7 Jahren vorgetragene Meinung von der Entstehung und den Zusammenhängen der zelligen Elemente des Blutes in vielen Punkten klarer und schärfer gemacht und erweitert hat, ohne sie aber in den prinzipiellen Grundlagen zu erschüttern. Wir müssen heute genau so wie damals die Überzeugung vertreten, daß alle einzelnen Elemente des normalen kreisenden Blutes in ihrer Art sowohl morphologisch als funktionell als reife Elemente anzusehen sind, daß sie in der Blutbahn keine weitere Umwandlung mehr durchmachen und demnach in keine andere Zellform übergehen. Sie haben auch alle bis zu einer gewissen Grenze zurück ihren getrennten Entwicklungsgang, und am weitesten getrennt ist jener der Lymphozyten und der Granulozytengruppe, da diese beiden ihre gemeinsame Stammform erst in den noch völlig indifferenten Zellen des Mesenchyms finden. Granulozyten und Erythroblasten stehen einander schon etwas näher; sie entstehen gemeinsam aus bestimmten, bereits in einer einseitigen Differenzierung begriffenen oder wenigstens mit dieser Differenzierungsrichtung vorwiegend begabten Zellen des Mesenchyms, jenen nämlich, welche die Blutgefäßanlagen formen und von denen ein Teil zu Gefäßwandzellen und zu Endothelien, ein Teil zu den primi-

tiven Blutzellen (M y e l o g o n i e n) wird, während später Granulozyten und Erythroblasten teils direkt aus den Gefäßwandzellen, teils vielleicht durch Vermittelung abgespaltener und adventitiell gelegener Abkömmlinge dieser Blutgefäßwandzellen oder ihnen gleichwertiger benachbarter Mesenchymzellen entstehen, und zwar außerhalb der Gefäße, aber stets im unmittelbaren Anschlusse an sie. Am nächsten stehen miteinander die drei Stämme der Granulozyten in Verbindung, deren gemeinsame Stammzelle eine Schwesterzelle der Erythroblasten-Stammzelle darstellt. Aber von dem Eintreten der granulären Protoplasmadifferenzierung an sind auch diese drei Zellarten streng voneinander geschieden und zeigen niemals Übergänge ineinander. Wir haben also gemeinsame Ausgangspunkte in verschiedener Entfernung, aber von dem Augenblicke der Trennung ab eine gesonderte Entwicklung für alle zelligen Elemente des Blutes heute ebensogut anzunehmen wie vor 7 Jahren.

Während ich mich aber damals auf die Darstellung der Abstammungsverhältnisse der Leukozyten beschränkte, kann ich heute auch die Erythroblasten anschließen und kann bezüglich der Ausgangspunkte und Zusammenhänge positivere Angaben machen. Ich habe Ihnen alle diese Dinge auf einer Tafel zusammengefaßt, welche jetzt allerdings durch die viel größere Zahl der in Betracht gezogenen Zellformen sehr kompliziert aussieht, in Wirklichkeit aber das einfachste Schema einer Darstellung aller Entwicklungsmöglichkeiten der Blutzellen im embryonalen und extrauterinen Leben, unter normalen wie unter krankhaften Verhältnissen ist.

Schema zur Blutzellenbildung unter normalen und krankhaften Verhältnissen.



Erklärung der Zeichen nnd Abkürzungen auf nebenstehender Tabelle:

˅ : Differenzierung.

- -> : Altersontwicklung.

˅ ˅ und > > : Teilung.

> > > : Teilung und einfaehe Altersentwicklung möglich.

Die dickeingerahmten Felder stellen normalerweise im Organismus vorkommende Zellen dar, die schwacheingerahmten Felder bedeuten pathologische Zollformen.

Die Namensabkürzungen der normalerweise im Blute kreisenden Zellen sind unterstrichen.

Die sieheren Verbindungen zwisehen den einzelnen Zellformen sind durch ausgezogene Linien dargestellt; die hypothetischen oder nur unter besonderen Umständen vorkommenden sind gestrichelt.

Die Pfeilspitze zeigt an, in welcher Richtung dio Zollentwicklung stattfindet.

Mesz. = Mesenchymzelle.
Bl. Wz. = Blutgofäßwandzello (Endothol).
Ly. Wz. = Lymphgefäßwandzelle (Endothel).
Myelgon. (Prim. Bl.) = Myelogonie (Primitive Blutzelle).
N. Mybl. (Lbl.) = Myeloblast nach Naegeli (Leukoblast).
Gr. b. Erbl. = großer basophiler Erythroblast.
Kl. b. Erbl. = kleiner basophiler Erythroblast.
P. Mbl. = Polychromatischer Megaloblast.
P. Mz. = Polychromatischer Megalozyt.
O. Mbl. = Orthochromatischer Megaloblast.
O. Mz. = Orthochromatischer Megalozyt.
Kn M. Rz. = Knochenmarks-Riesenzelle.
P. Nbl. = Polychromatischer Normoblast.
P. Nz. = Polychromatischer Normozyt.
O. Nbl. = Orthochromatischer Normoblast.
O. Nz. = Orthochromatischer Normozyt.
Spl.-idz. = Splenoidzelle.
Gr. E. (Splz.) = Gr. einkerniger Leukozyt (Splenozyt).
Bas. My. I. = Basophil granul. Myelozyt I. Generation.
Bas. My. II. = Basophil granul. Myelozyt 2. und späterer Goneration.
Pol. Bas. = Polymorphkernigor basophiler Leukozyt (Mastzelle).
Eos. My. I. = Eosinophiler Myelozyt 1. Generation.
Eos. My. II. = Eosinophiler Myelozyt 2. und späterer Goneration.
Pol. Eos. = Polymorphkerniger eosinophiler Leukozyt.
Neutr. My. I. = Neutrophiler Myelozyt 1. Generation.
Neutr. My. II. = Neutrophiler Myelozyt 2. und späterer Generation.
Pol. Neutr. = Polymorphkerniger neutrophiler Leukozyt.
Lybl. = Lymphoblast.
Ly.-idz. = Lymphoidzelle.
Gr. Ly. = Großer Lymphozyt.
J. kl. Ly. = Junger kleiner Lymphozyt.
R. kl. Ly. = Reifer kleiner Lymphozyt.
Mybl. + Lybl. Plz. = Myeloblastische und lymphoblastische Plasmazelle (Reizungszelle).
Plz. II. = Plasmazelle zweiter und späterer Generation.
Gel. = gelapptkernige Altersform der (links) nebenanstehenden Zellart.

19. Vorlesung.

(Bemerkungen über Biologie und Funktion der Zellen des Blutes.)

Nachdem wir uns nun bisher mit der Morphologie, der Entstehung und Entwicklung und den möglichen Zusammenhängen der einzelnen Zellen des Blutes zur Genüge beschäftigt und uns über diese Fragen auf Grund der neuesten ausführlich mitgeteilten haematologisch-histologischen Forschungen, soweit als derzeit möglich, eine eigene Meinung gebildet haben, obliegt uns meines Erachtens, ehe wir uns im besonderen mit den Veränderungen im Verhalten des Blutes beim Menschen unter normalen und krankhaften Verhältnissen befassen, die Aufgabe, auch die Fragen nach der biologischen und funktionellen Betätigung der einzelnen Zellarten zu erörtern. Denn ohne Kenntnis der allerdings zum großen Teile noch hypothetischen Ansichten auch über diese Fragen würde das Verständnis der physiologischen und pathologischen Zustandsänderungen in den uns beschäftigenden Gebieten auf die größten Schwierigkeiten stoßen müssen.

Wir haben es in dieser Hinsicht im Blute mit dreierlei Elementen zu tun, die zueinander in vielfachen und noch nicht vollkommen aufgeklärten Wechselbeziehungen stehen: dem Blutplasma, den roten und den weißen Blutkörperchen. Es wäre aber meines Erachtens im Rahmen unserer Vorträge ganz unmöglich, auf das Gebiet der Serologie und Immunitätsforschung einzugehen, auch wenn ich mich selbst aktiv an der Bearbeitung dieser Fragen beteiligt hätte. Ich habe das nicht

getan, auch hat sich die Serologie schon längst als selbständiges und außerordentlich umfangreiches Gebiet von der morphologischen Haematologie getrennt, sodaß ich es den berufenen Vertretern dieses Faches überlassen kann und muß, Ihnen über deren Grundlagen und Fortschritte Aufklärung zu geben; das Gebiet unserer Erörterungen werden diese Fragen gelegentlich wohl streifen, ohne aber eine ausschlaggebende Bedeutung zu gewinnen.

Struktur und Funktion der roten Blutkörperchen.

Gehen wir also gleich zur Besprechung der biologischen und funktionellen Eigenschaften der roten Blutkörperchen über.

Stroma und Lipoidhülle.

Ich muß da mit einer Besprechung der modernen Anschauungen über den Aufbau dieser Gebilde beginnen. In zahlreichen anatomischen Untersuchungen sind insbesondere Weidenreich*) und E. Albrecht**) den bisher gültigen Anschauungen über den Aufbau der Erythrozyten aus zwei Substanzen, einem gerüstartigen Stroma und dem dieses gewissermaßen durchtränkenden Haemoglobin entgegengetreten. Man hatte sich auf Grund der Forschungen hervorragender Histologen und Physiologen bisher vorgestellt, daß die Form des Erythrozyten durch ein zartes feinbalkiges Gerüstwerk von Protoplasma, welches eben Rollet als Stroma bezeichnete, während es Brücke Oikoid und Ehrlich Diskoplasma nannte, aufrecht erhalten wird. Über die Abgrenzung des Stromas war man sich allerdings im unklaren, indem die einen jede membranartige Randschichte leugneten, andere eine fibrilläre Verdichtung des Stromas am Rande annahmen, die als Crusta oder als Dehler'scher Randreif bezeichnet wird, oder aber eine wirkliche Membran. Eine Stütze für diese Lehre vom Vorhandensein eines protoplasmatischen netzartigen Gerüstes und einer Membran, die

*) Arch. f. mikr. Anat., Bd. 61, 1902, Fol. haematol. 1905—1906. Anat. Anzeiger, Bd. 24, Nro. 7, Ergebnisse der Anat. u. Entwklgesch. 1903—04.
**) Verhdlg. d. Deutsch. path. Ges. (Zbl. f. allg. Path. u. path. Anat.) 1902, 03, 04.

zwar für Wasser, nicht aber für Salze durchgängig ist, schienen vor allem die Untersuchungen Hamburgers[1]) über die osmotischen Verhältnisse der Erythrozyten in hypotonischen und hypertonischen Medien zu liefern. Aber H. Köppe[2]) kam bei seinen Untersuchungen über die Volumverhältnisse der Erythrozyten in Salzlösungen zwar auch zu der Überzeugung, daß die Erythrozyten von einer «halbdurchlässigen Membran» umgeben seien, glaubt jedoch ein protoplasmatisches Gerüstwerk nicht annehmen zu müssen, sondern die Abweichungen im Verhalten der Erythrozyten in anisotonischen Lösungen (Quellung und Schrumpfung) von den sonst geltenden Gesetzen der einfachen Osmose durch das Mitwirken der eigenen Elastizität der Membran erklären zu können. Quellung und Schrumpfung fallen nämlich nach den beiderseitigen Beobachtungen geringer aus, als den Konzentrationsunterschieden zwischen Blutkörpercheninhalt und umgebender Flüssigkeit entspricht.

E. Albrecht[3]) nun und F. Weidenreich[4]) kamen im Jahre 1902 ungefähr gleichzeitig zu der Meinung, daß die Erythrozyten kein eigentliches Stroma besitzen, sondern aus einer homogenen protoplasmatischen Membran und einem flüssigen, strukturlosen Inhalte bestehen, welcher in der Hauptsache eine Haemoglobinlösung darstelle. Albrecht und Hedinger[5]) haben sich des näheren mit dem Studium der Erythrozytenhülle befaßt und konnten feststellen, daß diese membranöse Oberflächenschicht einen fettartigen Charakter habe, klebrig sei und beim Kaninchen bei 51° C schmelze und bei 62° C das Haemoglobin austreten lasse. Sie enthält Cholesterin und Lezithin, bedingt die Scheibenform der Erythrozyten und gestattet den Gas- sowie Flüssigkeitsaustausch nach den Gesetzen der Osmose. Weidenreich spricht direkt von einer histologisch mit Eisenhaematoxylin leicht darstellbaren Membran der Säugetiererythrozyten, schreibt ihr basophile Eigenschaften zu und bringt mit ihr die Polychromasie und die basophile Granulierung in Zusammenhang. In letzterer Hinsicht dürfte er wenigstens insoweit recht haben, als es sich um die bei postvitalen Färbungen dargestellten

[1]) Virch. Arch. Bd 140, 141 (1895); Pflugers Arch. 1898.
[2]) Pflugers Arch. Bd. 99, Bd. 103 u. Bd. 107.
[3]) Verhdlg. d. Deutsch. path. Ges. 1902.
[4]) Arch. f. mikr. Anat. Bd. 61, 1902.
[5]) Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1904 Nro. 21 (D. path. Ges. 1904).

Fadenstrukturen handelt, die Substantia granulo-filamentosa der italienischen Autoren (s. o.). Seit diesen Untersuchungen ist das Vorhandensein einer lipoiden Hülle der Erythrozyten fast ausnahmslos von allen Autoren anerkannt worden, und diese hat eine große Bedeutung für die Frage der Haemolyse gewonnen.

Bedeutung der Lipoidhülle bei der Haemolyse.

Nach Albrecht und Hedinger kommt es vor dem Auftreten einer (mechanischen) Haemolyse zu einer Quellung dieser Membran, öfters (namentlich bei langsamer Lyse) zu einem stärkeren Klebrigwerden und infolgedessen zur Agglutination. Beim Weiterschreiten der Haemolyse erfolgt durch Verseifung der fettartigen Hülle allmählich ihre vollständige Auflösung. Zu ganz analogen Anschauungen gelangt H. Köppe*), welcher ebenfalls als unerläßliche Bedingung für das Auftreten einer Haemolyse eine Zerstörung oder Verletzung der halbdurchlässigen Wand annimmt; nur ist diese Verletzung eine wesentlich verschiedenartige, je nach der Art des haemolytisch wirkenden Körpers. Das destillierte Wasser bewirkt bei genügend großem Unterschiede im osmotischen Drucke innerhalb und außerhalb der Membran einfach mechanisch deren Platzen, indem allmählich soviel Wasser in die Zelle eindringt, daß die Membran über ihre Elastizitätsgrenze hinaus gedehnt wird und zerreißt. Die Wärme wirkt durch Einschmelzung der Membran bei 63—68^0 C.; fettlösende Substanzen wirken durch Auflösung ihrer Lipoide, Säuren und H-Jonen katalysierend, Alkalien und OH-Jonen verseifend auf sie; nur die Serumhaemolyse wird wahrscheinlich durch lösende Einwirkung des lytischen Toxins nicht auf die fettartigen, sondern auf die eiweißartigen Bestandteile der Hülle vermittelt. Sonst wird auch für die toxische Lyse wohl ziemlich allgemein als Bedingung eine Auflockerung oder überhaupt Veränderung dieser Hülle durch Verankerung des lytisch wirkenden Giftes an deren Lipoide mit folgender wesentlich gesteigerter Durchlässigkeit angenommen, sodaß das schon vorher in flüssigem Zustande im Zellinnern enthaltene Haemoglobin jetzt durch Diffusion in das Plasma übertreten kann. Immer aber spielen bei der Haemolyse doch auch osmotische Gleichgewichtsstörungen mit, worauf besonders Baumgarten**) aufmerksam macht; beweisend sind ihm

*) s. o. und. 21. Kongr. f. inn. Med. 1904.
**) Arbeiten aus dem pathol. Instituto zu Tübingen, Bd. V. H. 2. 1905, Fol. haemat. Bd. III. 1906.

hiefür hauptsächlich die bei der mikroskopischen Beobachtung der Haemolyse immer auftretenden Veränderungen in der Größe und Form der Erythrozyten, welche als erste Folgen einer «molekularen Alteration» des Stromas dem Austritt des Haemoglobins vorausgehen. Wir werden später Gelegenheit haben zu sehen, daß diese neuen Anschauungen über den Bau der Erythrozyten insbesondere mit Rücksicht auf die Möglichkeit und Art der Einwirkung krankhafter Schädlichkeiten auf sie auch für die klinische Pathologie, insbesondere für die Erklärung des Entstehens einer ganzen großen Reihe anaemischer Zustände und der Haemoglobinurie eine ausschlaggebende Rolle spielen.

Form der Erythrozyten.

Aber Weidenreich geht in seinen Schlußfolgerungen auf formalem Gebiete noch weiter. Er hat sich durch Untersuchungen am lebensfrischen unfixierten Blute, an dem direkt auf der Fingerkuppe in Osmiumlösung aufgefangenen, dann an dem in frischem Zustande mit Hilfe von Osmiumdämpfen fixierten Blute und endlich durch Beobachtung des Kreislaufes im Mesenterium des lebenden Kaninchens davon überzeugt, daß die normale Form der roten Blutkörperchen der Säuger ganz allgemein nicht die einer bikonkaven Scheibe ist, sondern die einer von konkav-konvexen Flächen begrenzten Glocke oder, wie er sich an einer anderen Stelle*) ausdrückt, eines bei mangelhafter Luftfüllung durch Druck «gedellten Gummiballes». Die Inhaltsentleerung, welche notwendig ist, um aus einer ursprünglich kugeligen eine gedellte Form zu erzeugen, ist im Kernschwunde zu suchen. Durch Flüssigkeitsaufnahme (Quellung) kann die Kugelgestalt wieder erreicht werden. Da Weidenreich die Beobachtung machte, daß in Kochsalzlösung die Glockenform zwar bei einer Konzentration von 0.6 % erhalten blieb, bei der nach Hamburger eigentlich isotonischen Lösung von 0.85—0.9 % aber einer bikonkaven Scheibenform wich, glaubt er, daß der Gehalt des Blutplasmas an kolloidalen Substanzen (Eiweißkörpern) maßgebend sei für das Bestehen der Glockenform während des Kreislaufes.

Weidenreich hat mit seiner Anschauung von der Form der Erythrozyten Schule gemacht. Ihm schließt sich unbedingt Schridde an, der auch im Schnitte die Form des normalen Erythrozyten mit jener eines «Napfes» vergleicht;

*) Fol. haemat. II, 2, 1905.

ebenso Schleip[1]) und Schilling[2]); und auch Pappenheim hält diese Form wenigstens unter gewissen Bedingungen für die ursprüngliche. Grawitz und Naegeli dagegen verhalten sich ablehnend und Lazarus geht der Frage, ohne sich selbst auszusprechen, aus dem Wege, indem er erklärt, «diese Anschauungen seien von rein formellem Werte und haben einen Einfluß auf die Physiologie oder Pathologie nicht gewonnen». Auch ich habe dieser Frage keine solche theoretische oder praktische Bedeutung beigelegt, daß ich mich veranlaßt gesehen hätte, eine Nachprüfung unter Anwendung der Methoden Weidenreichs durchzuführen. Bemerken muß ich nur, daß ich bisher bei der Untersuchung auch noch so frischer nativer Blutpräparate niemals Anlaß gefunden habe, an der bisher angenommenen bikonkaven Scheibenform der Erythrozyten zu zweifeln. Erwähnt sei auch, daß K. v. David[3]) der Meinung ist, die Auffassung Weidenreichs sei durch irrtümliche Deutung optischer Einstellungsbilder hervorgebracht worden; in Wirklichkeit seien die Erythrozyten doch, wie man bisher annahm, bikonkave Scheiben.

Auch Weidenreichs Lehre von der scharf abgegrenzten Zellmembran der Erythrozyten wird übrigens neuerdings wieder bestritten. Löhner[4]) kommt nämlich zu dem Schlusse, daß in der gallertartigen sehr elastischen Substanz des Säugetiererythrozyten höchstens eine etwas festere Außenschichte bestehen könne, welche kaum den Namen «Crusta» als berechtigt erscheinen lasse, während sich eine echte histologische Membran nicht nachweisen läßt. Auch A. Dietrich[5]) spricht sich auf Grund seiner schon oben erwähnten mikrophotographischen Aufnahmen bei Dunkelfeldbeleuchtung dahin aus, daß eine eigentliche Zellmembran ebenso wie ein Stromagerüst fehle. Der glänzende Rand der Erythrozyten bei seiner Beobachtungsweise sei ausschließlich hervorgebracht durch das Lichtbrechungsvermögen des Haemoglobins; dieses aber sei in einer bläschenförmigen homogenen Hülle enthalten und lasse sich von dieser nicht scharf absondern; es stellt gewissermaßen

---

[1]) Atlas der Blutkrankheiten, 1907.
[2]) l. c.
[3]) Arch. f. mikr. Anat. Bd. 71, H. 1.
[4]) Arch. f. mikr. Anat. Bd. 71, H. 1.
[5]) Verhandlg. d. Deutsch. path. Ges. XII. 1908 (Tagung zu Kiel) u. Berl. klin. Wochenschr. 1908, Nro. 31.

«das ganze Protoplasma die semipermeable Hüllschichte dar», welche während der Haemolyse bei Säugern niemals platzt, sondern als Ganzes in der Weise verändert wird, daß der Blutfarbstoff diffundieren kann.

Innenkörper.

Jedenfalls ergeben alle diese Untersuchungen vollkommen übereinstimmend, daß strukturierte Innenkörper in den normalen Erythrozyten der Säugetiere fehlen, auch solche, welche man als «Nukleoide» bzw. als intrazelluläre Vorstufen der Blutplättchen nach der im ersten Teile der Vorlesungen besprochenen Hypothese der Entstehung dieser Elemente deuten könnte. Außer Pappenheim[1]), der in manchen Erythrozyten Gebilde gesehen hat, welche eine solche Deutung zulassen, spricht nur Löwit[2]) davon, daß er bei Untersuchung mit der Dunkelfeldbeleuchtung als eine nicht regelmäßige Bildung im Inneren der Säugetiererythrozyten selbständige und bewegungsfähige Innenkörper gefunden habe, die seiner Überzeugung nach sicher keine Kunstprodukte sind. Er hält sie aber auf Grund von Färbungen, mit deren Hilfe in ihnen eine Granulierung feststellbar ist, nicht für Kernreste, sondern für Produkte von Veränderungen des Erythrozyteninhaltes bei der physiologischen Alterung oder beim Untergange. Sie sind nicht ohneweiters mit den Blutplättchen zu identifizieren.

Seiner ablehnenden Haltung in dieser Frage entsprechend bringt Weidenreich auch ausschließlich die Erythrozytenmembran mit der Plättchenbildung in Zusammenhang, indem er die Plättchen durch Abschnürung von Teilchen der basophilen Erythrozytenmembran beim Abbau der Erythrozyten entstehen läßt. In vollkommener Übereinstimmung mit allen jetzt besprochenen Untersuchungen und Anschauungen gelangen Grawitz und Grüneberg[3]) auf Grund ihrer Untersuchungen im ultravioletten Lichte ebenfalls zu der Überzeugung von der vollkommen homogenen Beschaffenheit der Erythrozyten und von dem Fehlen der nukleoiden Inhaltskörper.

Der vollständige Erythrozyt nach V. Schilling.

Im höchsten Grade bemerkenswerte Ergebnisse haben nun ganz neue und besonders umfassende und sorgfältige Untersuchungen von V. Schilling[4]) geliefert, über welche

[1]) Fol. haem. Bd. VI, Heft 2, 1908.
[2]) Zieglers Beiträge, Bd. 42 1907 (Fol. haemat. Bd. V, Heft 8, 1908.)
[3]) l. c.
[4]) Münchner med. Wochenschr. 1911, Nro. 9 und Fol. haemat. XI. 1. S. 103 u. ff. (Referate).

bisher leider nur kurze zusammenfassende Mitteilungen vorliegen. Schilling glaubt mit Hilfe sehr verschiedenartiger Behandlungsmethoden festgestellt zu haben, daß der vollständige Säugetiererythrozyt, wie er in den Gefäßen kreist, außer dem Haemoglobinteile, welcher napfförmig gestaltet und von einer Lipoidmembran umgeben ist, und welchen man in den nach den alten Untersuchungsmethoden hergestellten Präparaten allein zu sehen pflegt, noch eine ganze Reihe von Inhaltskörpern umschließt, die in der Delle des Haemoglobinteiles liegen und mit ihm durch eine äußerst zarte zweite Hülle vereinigt sind. Solange diese Inhaltskörper noch erhalten sind, hat der Erythrozyt anscheinend tatsächlich eine ganz schwach bikonkave Scheibenform, die man am besten als «Tellerform» bezeichnen kann: Die eine Seite ist mehr flach, kaum merklich eingebuchtet, die andere, welche der Delle des Haemoglobinteiles entspricht, ist etwas deutlicher aber ebenfalls schwach konkav. Hier liegen nun, gewissermaßen als Füllung des Tellers: 1. ein hyaliner unfärbbarer aber sehr quellungsfähiger Körper (Glaskörper), normalerweise sehr klein; er dürfte der «Sphäre» entsprechen. 2. zwei winzige glänzende Körnchen, öfters durch ein Grundplättchen verbunden, wahrscheinlich die «Zentren» der Zelle. 3. das Blutplättchen, welches zumeist nur aus einem flachen nukleolenartigen Kapselchen besteht, manchmal aber auch als richtiges kleines Kernchen mit Innenkörper erscheint. Es liegt dem Glaskörper auf und ist mit den Zentren durch ein zartes Band in Zusammenhang.

Die Zerstörung dieses Gesamterythrozyten bei der Blutentnahme geschieht sofort durch Abkühlung, Verdunstung und durch den Gerinnungsprozeß. Sie wird vor allem durch Quellung des Glaskörpers bedingt; dieser sprengt so die zarte Außenhülle und treibt das Plättchen (oft mit den Zentren beladen) aus, während er selbst in der Delle liegen bleiben kann. Unter besonderen Umständen bleibt die Zerreißung der Hülle aus und es entstehen gequollene «Gigantozyten». Der allgemein bekannte «Erythrozyt» stellt aber nur ein Bruchstück der Zelle dar, den in sich abgeschlossenen und von der ihm eigenen Lipoidhülle umgebenen Haemoglobinteil.

Die postvital färbbare Netzstruktur (Substantia reticulo-filamentosa) gehört dieser Lipoidmembran des Haemoglobinteiles an und ist der Ausdruck der Polychromasie bei diesem Färbeverfahren. — Über sie und über die besprochenen

Inhaltskörper hinweg zieht noch die äußerst zarte Hüllschicht des Gesamterythrozyten, eine Art Ektoplasma, die sich manchmal (bei Anaemien) ganz schwach basisch färben läßt. — Mit ihr scheint die als «Pachydermie» bezeichnete Resistenzsteigerung zusammenzuhängen.

Der als Blutplättchen bezeichnete Innenkörper sieht manchmal wie ein bloßer Nucleolus aus, in anderen Fällen entspricht er anscheinend völlig einem Kernaequivalent, das selbst wieder einen nukleolenartigen Körper und einige azurophile Körner umschließt.

Diese Beobachtungen *Schillings* scheinen mir sehr viel Wahrscheinlichkeit für sich zu haben, wenn sie auch bisher eine allgemeinere Anerkennung naturgemäß nicht gefunden haben, sondern auch schon als Kunstprodukte hingestellt worden sind. Es mag nicht alles ganz der Deutung des Autors entsprechen, aber es werden so viele Widersprüche in den bisherigen Anschauungen und Untersuchungsergebnissen durch die Hypothesen *Schillings* spielend aufgeklärt, daß ich ihnen von vornherein einen bleibenden Kern zusprechen möchte.

Jeder Untersucher wird z. B. schon oft und oft im Nativpräparate zwei diplokokkenartig miteinander verbundenen glänzenden und tanzenden Körnchen begegnet sein, ohne sie deuten zu können. Mit *Schillings* Befunden können wir es: das sind die freigewordenen und isolierten Zentralkörnchen. Ebenso wäre eine durchaus befriedigende Erklärung für die Entstehung der Blutplättchen und auch für die verschiedenen Auffassungen über die äußere Form der Erythrozyten und für die widersprechenden Befunde bezüglich deren Inhaltskörper gegeben.

So sehen wir, daß die neuen Hilfsmittel der Untersuchungstechnik wieder einmal zunächst Unklarheit und Unsicherheit in eine Reihe von Fragen gebracht haben, bezüglich welcher man vorher doch schon zu einer gewissen Sicherheit der Beurteilung gekommen zu sein glaubte. Wir müssen uns also noch gedulden, können hier aber hoffen, daß die endgültige Klärung auf dem Wege ist.

Kernschicksale

Mit Rücksicht auf die mitgeteilten neueren Ansichten über den Aufbau des Erythrozytenleibes wäre auch der Frage von den Kernschicksalen neuerlich Aufmerksamkeit zuzuwenden. Diesbezüglich hat sich aber eine neuere Auffassung eigentlich nicht gezeigt. Nach den Anschauungen *Weidenreichs*

müßte der Kern innerhalb der strukturlosen und einfach flüssigen Körpermasse des Erythrozyten frei beweglich schweben und in seiner Lagerung zur Zelloberfläche sich durchaus verschieden verhalten können, je nach den äußeren Umständen. Das scheint aber doch nicht so ganz uneingeschränkt zuzutreffen, und A. Dietrich gibt auch an, daß der Kern allerdings in dem flüssigen Zelleibe suspendiert sei, aber «mit freien protoplasmatischen Verbindungen bis zum Rande».

Schilling hat die Frage jetzt anders gelöst, indem er den Kern außer dem Haemoglobinteil aber doch noch innerhalb des Ektoplasmas liegen läßt, in der Höhlung des «Tellers» durch das letztere festgehalten.

Über die Frage der Entkernung bestehen auch heute die vor 7 Jahren besprochenen Anschauungen zu Recht, nur hat die Lehre von der Kernausstoßung einen warmen Verteidiger in Maximow gefunden, während die Mehrzahl der Autoren auch heute für den zumeist in Form der Karyorrhexis erfolgenden Abbau des Kernes im Zellinnern eintritt. Ich habe keinen Grund, meine diesbezüglich früher ausgesprochene Anschauung zu ändern, möchte vielmehr bei dieser Gelegenheit darauf hinweisen, daß die zuerst von Cabot 1903[1]) gesehenen und seither wiederholt in der Literatur von Schleip[2]), Gabriel[3]), Sluka besprochenen Ringkörper, welche in den Erythrozyten bei ganz verschiedenen krankhaften Zuständen vorkommen, ebenfalls auf eine im Innern der Zelle erfolgende Auflösung des Kernes mit der allergrößten Sicherheit hinweisen. Ich habe solche Gebilde ebenfalls schon im Jahre 1905 im Blute eines Kindes mit schwerer Anaemie beobachtet, ohne damals von Cabots Mitteilung Kenntnis zu haben; später habe ich sie auch bei einigen Fällen von myeloider Leukaemie gesehen, habe aber erst bei Gelegenheit der Demonstration solcher Gebilde durch Sluka[4]) im Jahre 1908 von diesen Beobachtungen überhaupt Mitteilung gemacht. Es handelt sich meiner Überzeugung nach, und mit ihr stimmen wohl alle Beobachter überein, um Reste einer beim Abbau des Kernnukleins noch erhalten gebliebenen Kernmembran. Die Ringkörper stellen runde oder

Ringkörper.

[1]) Journ. of med. Research. 1903, (Fol. haemat. I. 7, 1904).
[2]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 91, Heft 5-6.
[3]) ebd. Bd. 92, Heft 5-6.
[4]) Wr. Ges. f. inn. Med. u. Kinderheilkunde, 23.1.1908. Wr. klin. Wochenschr. 1908, Nro. 7.

elliptisch-ovoide oder einfach oder vielfach verschlungene zarte Bänder dar, welche nur bei Romanowskyfärbung sichtbar werden und zumeist einen ausgesprochen roten Azureosinatton, seltener einen bläulichen Ton aufweisen. Noch seltener sieht man sie als eine beinahe farblose weißliche Ringlinie — in der Weise kann man sie übrigens auch bei Eosin-Methylenblaufärbung wahrnehmen. Sie sind mitunter außerordentlich zart, erst bei schärfster Einstellung zu sehen, andere Male wieder sehr deutlich, wie mit einer Feder eingezeichnet, ungemein scharfrandig und lebhaft gefärbt. Fast immer sitzen sie in polychromatischen Erythrozyten, seltener in orthochromatischen aber mit basophiler Granulation versehenen. Ihre Größe ist sehr verschieden, doch umschließen sie zumeist die größere Hälfte der ganzen Zelle. Mitunter hat der von dem Ringe eingeschlossene Zellteil noch eine deutlich andere Färbung als der außerhalb gelegene, es findet sich also noch eine Andeutung der im Abbau begriffenen Kernsubstanz auch färberisch dargestellt.

Irgend eine hervorragend andere Bedeutung kommt diesen auffälligen Gebilden gewiß nicht zu, als daß sie, wie schon ihr erster Beobachter Cabot annahm, Produkte einer überstürzten Erythrozytenreifung bei gesteigerter Blutbildung darstellen und somit einen Beweis für die intrazelluläre Kernauflösung liefern. Eine ähnliche Bedeutung kommt wohl auch den morphologisch allerdings vollkommen anders aussehenden basophilen Einschlüssen zu, welche zuerst Howell[1]), später Schmauch[2]) bei Katzen, die nach Blutungen eine gesteigerte Erythrozytenbildung aufwiesen, in einem sehr großen Teil der Erythrozyten (bis zu 80 %) gefunden haben; ähnliche Gebilde sind weiters von Jolly[3]), Morris, Weidenreich und von Schur beobachtet worden. Ihr Aussehen ist nach manchen Beschreibungen, wie z. B. nach jenen von Morris[4]) wohl gleich jenem der kleinen runden abgesprengten Kernbröckelchen, welche jeder erfahrene Beobachter ja wiederholt im Leibe kernhaltiger oder kernloser Erythrozyten bei perniziöser Anaemie oder bei anderen schweren Anaemien gesehen hat. Mitunter aber haben sie ein ganz fremdartiges Aussehen, so daß sie, wie z. B. in dem

Andere Kernreste

[1]) Journ. of morphol. 1890.
[2]) Virch. Arch. 1899, Bd. 156.
[3]) Compt. rend. Soc. de biol. 1905.
[4]) John Hopkins Hosp. Bull. Bd. 18. 1907.

Falle von Schur[1]), nur per exclusionem als Kernrest gedeutet werden können. Die von Weidenreich[2]) beschriebenen «Chromatinstäubchen» sind wahrscheinlich weitere Abbauprodukte der früher erwähnten Kernreste der anderen Autoren.

Damit nun aber genug über Form und Aufbau der Erythrozyten. Es erscheint zwar kaum glaublich, daß wir heute bei der enormen Entwicklung der Blutforschung noch immer nicht imstande sind, über die Strukturverhältnisse der anscheinend einfachsten körperlichen Elemente des Blutes ein endgültiges Urteil abzugeben, aber die Tatsache läßt sich leider nicht verschweigen. Zum Glücke steht wenigstens soviel fest, daß die Erythrozyten, mögen sie nun einer bikonkaven gedellten Scheibe oder einem Napfe gleichen, doch ihrer Form nach die günstigsten Bedingungen aufweisen für die Erfüllung ihrer wesentlichsten und anscheinend einzig für den Organismus belangreichen Funktion, für die Sauerstoff-Aufnahme in den Lungen und die Sauerstoff-Abgabe an die Gewebe. In jedem Falle haben sie ja im Verhältnis zum Rauminhalte eine möglichst große Oberfläche und eine Struktur und Begrenzung, welche zumindest dem Gasaustausche keinerlei wesentliches Hindernis entgegenstellt.

Erythrozytenfunktion.

Die Analyse der beim Gasaustausche maßgebenden physikalisch-chemischen Verhältnisse hat noch zu keiner vollkommenen Übereinstimmung unter den Autoren geführt. Maßgebend für das Ausmaß der Sauerstoff-Sättigung des Haemoglobins im Blute der Lungenkapillaren scheint, abgesehen von der Höhe des Sauerstoffpartiardruckes, hauptsächlich die Größe der Dissoziationsspannung des Oxyhaemoglobins zu sein, die sich umso mehr geltend macht, je niedriger der Sauerstoffpartiardruck ist. Nach Löwy und Zuntz[3]) sättigt sich das Haemoglobin beim Schütteln mit Luft zu rund 89 % mit Sauerstoff, beim Gasaustausch in der Lunge nur zu rund 80 %, sowohl beim Hunde als beim Menschen. Es ergeben sich aber ausgesprochene individuelle Differenzen. Der Widerstand der Lungenalveolarwand spielt dabei als Hindernis nur eine geringe Rolle. Von großer Bedeutung scheint nach Chr. Bohrs Untersuchungen[4]) für die Sauerstoffaufnahme der Gehalt des Blutes an Kohlensäure zu sein, wiederum insbesondere bei niedrigem

[1]) Mittlg. d. Wr. Ges. f. inn. Med. Wr. med. Wochenschr. 1908, 9-10.
[2]) Arch. f. mikr. Anat. Bd. 69, 1906.
[3]) Arch. f. Anat. u. Physiol. 1904, 1-2, u. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 40, 5-6.
[4]) Zbl. f. Physiol. Bd. 17, H. 22-23. Skandin. Arch. f. Physiol. Bd. 16, Heft 5-6.

Drucke. Mit wachsender Kohlensäurespannung sinkt dann die Sauerstoffaufnahme, während umgekehrt die Sauerstoffspannung für die Kohlensäureaufnahme nur von ganz geringem Einflusse ist. Infolge der Kohlensäureaufnahme seitens des Blutes in den Geweben wird die Sauerstoffabgabe an das Plasma erleichtert, was wiederum bei niedriger Sauerstoffspannung bedeutungsvoll ist. Bohr stellt sich vor, daß beim Gaswechsel das Oxyhaemoglobin nicht nur zu Sauerstoff und Haemoglobin dissoziiert wird, sondern daß außerdem eine Dissoziation des Moleküls in einen eisenhaltigen und einen eisenfreien Anteil stattfindet. Dieser letztere soll dann unabhängig von der Sauerstoffbindung seitens des eisenhaltigen Anteils seinerseits Kohlensäure in einer der Spannung des Gases entsprechenden Menge binden.

Die Sauerstoffkapazität des Haemoglobins bleibt unter normalen wie krankhaften Verhältnissen eine ziemlich konstante Größe. Jede Erschwerung der äußeren oder der inneren Atmung löst als Kompensationserscheinung eine Steigerung der Erythrozytenzahl in der Raumeinheit mit oder ohne gleichzeitige Vergrößerung der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes aus.

Alle übrigen Diffusionsvorgänge scheinen weniger im Sinne einer Funktion der Erythrozyten für den Gesamtorganismus von Bedeutung zu sein, als vielmehr für die Ernährung und Erhaltung des funktionstüchtigen Erythrozyten selbst und für seine Anpassung an krankhafte Veränderungen in dem ihn umgebenden Plasma. In diesem Sinne ist wohl die Fähigkeit der Wasseraufnahme und Wasserabgabe je nach dem Grade der molekularen Konzentration des Plasmas zu bewerten, ebenso die Fähigkeit der Erythrozytenhüllen zur Abgabe und Aufnahme verschiedener Anionen. Die diesbezüglichen physikalisch-chemischen Untersuchungen haben keine volle Übereinstimmung ergeben, die Unterschiede dürften aber im wesentlichen, wie Höber*) hervorhebt, auf den verschiedenen Kohlensäuregehalt der Umgebung zurückzuführen sein, da bei Zuleitung von Kohlensäure zu dem untersuchten Blute die Erythrozyten Anionen durchtreten lassen, welche ohne Kohlensäure nicht durchgelassen werden. Diese komplizierten Verhältnisse bilden wohl die Grundlage für die annähernde

*) Pflügers Arch. Bd. 101 u. 102 (Fol. haemat. I. Nro. 6, 1904).

Konstanz der Zusammensetzung des Erythrozytenleibes, welcher bekanntlich ungemein viel mehr Kalium als Natrium enthält, im Gegensatze zu dem sich umgekehrt verhaltenden Plasma.

Osmotische- und Giftresistenz.

Erwähnen möchte ich im Anschlusse hieran noch, daß bei manchen zu Anaemie führenden Erkrankungen die osmotische Resistenz der Erythrozyten geradezu erhöht ist, z. B. bei Karzinomen (Lang*), obwohl doch hier sicher ein erhöhter Erythrozytenverbrauch stattfindet. Es spielen eben bei der Mehrzahl der zu Anaemie führenden Erkrankungen ganz andere Momente als Störungen in der molekularen Konzentration des Serums und der Erythrozyten eine ausschlaggebende Rolle, außer direkten Blutverlusten vor allem toxische Einflüsse, die zum Teile auf Bakterien zurückzuführen sind, wie bei infektiösen Anaemien, zum Teile aber auf abnormen Stoffwechselvorgängen im Organismus selbst beruhen dürften, über welche allerdings noch völlige Unklarheit herrscht. — Durch solcherlei Gifte dürfte in ähnlicher Weise wie etwa durch artfremde Sera die Erythrozytenhülle im Sinne einer erhöhten Durchlässigkeit geschädigt und schließlich zerstört werden, sodaß es zu einem gesteigerten Erythrozytenabbau mit oder ohne nachweisbare Haemolyse kommt. Im übrigen ist, nach der Verschiedenheit des Effektes im Blute zu urteilen, der Mechanismus dieser Vorgänge sicher ein vielfach verschiedener, worüber aber bisher halbwegs klare Vorstellungen fehlen. Ebenso dürfen wir nicht vergessen, daß auch die Widerstandskraft der Erythrozyten gegenüber solchen Giftschädigungen einerseits wird eine individuell verschiedene sein können, und daß andererseits im gleichen Blute die einzelnen Zellen je nach ihrer Einzelbeschaffenheit, ich meine vor allem nach ihrem Alter und ihrer funktionellen Abnützung, sich verschieden verhalten werden.

Lebensdauer und Abbau der Erythrozyten.

Unter normalen Verhältnissen wird den Erythrozyten des Menschen eine Lebensdauer von 3—4 Wochen zugesprochen, nach welchem Zeitraume sie dem physiologischen Abbau verfallen. Dieser erfolgt nicht im Kreislaufe selbst, sondern in den Geweben. Die altersschwachen Erythrozyten werden in den weiten Kapillaren hauptsächlich der Milz, außerdem in den sogenannten Blutlymphdrüsen zurückgehalten, durchwandern deren Wandung und verfallen erst außerhalb der Gefäße der

*) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 47, 1902.

weiteren Zerstörung. Die Zelltrümmer werden in den eben genannten Organen abgelagert und von Makrophagen aufgenommen, während das Haemoglobin hauptsächlich in der Leber der Zersetzung in einen eisenfreien und einen eisenhaltigen Bestandteil unterliegt. Der eisenfreie Bestandteil bildet das Bilirubin und wird in der Galle ausgeschieden, während der eisenhaltige, als Haemosiderin bezeichnete Anteil vorwiegend in den verschiedensten Zellen und Gewebsanteilen der Leber selbst, zum Teile aber auch in der Milz und im Knochenmarke abgesetzt wird und bei wesentlich erhöhtem Blutkörperchenzerfall zu den bekannten Erscheinungen der Haemosiderose in diesen Organen führt. Es ist in hohem Grade wahrscheinlich, daß das Haemosiderin vom Organismus wieder zum Neuaufbau von Haemoglobin verwendet wird.

Damit wäre das Wesentlichste über Struktur, Biologie und Funktion der Erythrozyten gesagt.

Biologie und Funktion der weißen Blutkörperchen.

Weitaus komplizierter und noch weniger erforscht sind die gleichen Verhältnisse bei den weißen Blutkörperchen. Wir müssen vor allem damit rechnen, daß den verschiedenen Zellformen auch verschiedene biologische und funktionelle Eigenschaften zukommen werden; ja es ist eben nur durch diese Annahme funktioneller Verschiedenheiten und sogar Gegensätze möglich, die Vielgestaltigkeit dieser Elemente überhaupt zu erklären. Wir müssen uns auf den Standpunkt stellen, daß hier wie sonst im Organismus eine rationelle Arbeitsteilung eingeführt ist und daß dementsprechend die Träger einer bestimmten Funktion in allererster Linie in Hinsicht auf diese Tätigkeit ausgerüstet werden, und zwar mit der größten Vollkommenheit.

Ich habe über die Morphologie und Entstehung der Leukozyten und über den genetischen Zusammenhang ihrer einzelnen Arten sowohl im ersten Teile der Vorlesungen als in den bisherigen Abschnitten des zweiten Teiles soviel, beinahe zum Überdruß viel gesprochen, daß Sie über meine Anschauungen vollkommen aufgeklärt sind und ich mir jedes nochmalige Eingehen auf Einzelheiten ersparen kann. Sie wissen also, daß ich auf dem Standpunkte der Trennung von Granulozyten und

Lymphozyten stehe und die großen Einkernigen dem Granulozytensysteme als Alterungsformen der lymphoiden Markelemente (Myeloblasten, Leukoblasten) angliedere. Sie wissen auch, daß ich auf dem Standpunkte der unbedingten Spezifität der Granulationen stehe und jeden Übergang der einen Körnungsart in eine andere ablehnen muß. Gerade aber über diese Granulafrage wären noch einige Worte zu sagen, weil den Körnungen wohl ohne Zweifel die größte Bedeutung für die Funktion der Zellen überhaupt zukommt, bzw. weil sie direkt als die Hauptträger dieser Funktion zu betrachten sind.

I. Bedeutung der Granula.

Nach allen den bisher ausführlich besprochenen Feststellungen unterliegt es keinem Zweifel mehr, daß wir die Granula mit Ehrlich als spezifische Differenzierungen des Zellprotoplasmas anzusehen haben, welche ein so wesentliches Kennzeichen des Zelleibes darstellen, daß sie auch durch die Mitose mit übertragen werden. Jede einzelne Granulation ist durch ihre physikalischen und chemischen Eigenschaften und durch ihren eigenartigen Entwicklungsgang scharf gekennzeichnet. Ihr mikrochemisches Verhalten, das sich bei den Färbungen als ausschlaggebendes Kennzeichen aufdrängt, ist nicht das allein Maßgebende, ist auch nicht das Konstanteste an ihnen, da es mit der Zellreifung ebenfalls einer fortschreitenden Entwicklung unterworfen ist und sonach mit dem Grade der Ausreifung ganz beträchtlich wechselt. Von manchen Autoren ist gerade dieses Verhalten zum Angriffspunkte auf die Lehre von der Spezifität der Granulationen gemacht worden, gewiß aber mit vollem Unrechte.

II. Morphologische Reifungs- u. Alterungserscheinungen 1) der Granula;

Die ganze Zelle macht eben eine Reifung durch, die sich bemerkenswerterweise sogar in allen protoplasmatischen Anteilen mikrochemisch in übereinstimmender Weise äußert. Der Protoplasmaleib aller jugendlichen Zellformen erweist sich als basophil und ebenso sind die spezifischen Differenzierungsprodukte des jugendlichen Zellprotoplasmas mit einer basophilen Komponente ausgestattet. Auch im Kerne sind die plasmatischen Bestandteile, die Kernkörperchen und das Karyolinin, von basophiler Beschaffenheit, vom Kernchromatin aber trotzdem auch färberisch dadurch zu unterscheiden, daß sie sich z. B. bei Romanowsky-Verfahren nicht mit Azur wie dieses letztere, sondern ausschließlich mit Methylenblau färben und bei Pyronin-Methylgrünfärbung nicht grün, sondern rötlich. Im basophilen Protoplasmaleibe eines jugendlichen Myelozyten

sind auch die neutrophilen Granula überwiegend basophil, wie das jede gut gelungene Jennerfärbung dartut. Es ist mir unerfindlich, wie diese Tatsache, die Ihnen ja im ersten Teil der Vorlesungen ausführlich mitgeteilt wurde und die schon damals durchaus nicht mehr neu war, jetzt wieder von gewissen Autoren (so R. Blumenthal*) als etwas Neues und als wesentliche Bereicherung der haematologischen Erkenntnisse hingestellt werden kann. Ebenso unbegreiflich ist es mir aber, wie Pappenheim aus dem Umstande, daß sich die unreifen Granula der neutrophilen Myelozyten bei Giemsafärbung (und überhaupt bei jedem Romanowskyverfahren) lebhafter rot als die reifen Körnchen der Polymorphkernigen färben, vielfach sogar in einem geradezu reinroten Azur-Eosinattone, und daß sie darin viel deutlicher hervortreten und auch größer erscheinen als die mittelst dieser Methoden sehr häufig nur mangelhaft gefärbten Granulationen der reifen neutrophilen Zellen; ferner daraus, daß auch unter den Myelozyten und selbst innerhalb des gleichen Myelozyten in dieser Hinsicht ganz beträchtliche Verschiedenheiten vorkommen — wie Pappenheim aus all' dem den Schluß ziehen und die Meinung vertreten kann, es seien in den Myelozyten außer den neutrophilen auch noch «Azur»granula vorhanden. Nach allen Bildern, welche ich bisher bei zahllosen Romanowskyfärbungen gesehen habe, kommen eben in den neutrophilen Myelozyten außer den reifen Körnchen nur diese auffällig groß aussehenden und mit Azureosinat lebhaft rot färbbaren unreifen neutrophilen Granula vor, niemals aber andere Granulationsarten**). Ganz ähnlich steht es mit den unreifen Granulationen der eosinophilen Myelozyten, die in ihren jugendlichsten Stadien auch bei reiner Eosinfärbung zumeist nur Spuren des sauren Farbstoffes aufnehmen und von denen öfters ein beträchtlicher Teil bei Doppelfärbungen sich auch noch mit dem basischen Farbstoffe anfärbt; auch auf diese

*) Bulletin de la Soc. royale des sciences medic. et. natur. de Bruxelles. Dez. 1904.

**) Den Beweis dafür, daß er wirklich der Farbbarkeit wegen die unreifen neutrophilen Myelozytengranula mit Azurgranulis zusammenwirft, erbringt P. selbst, indem er in einer ausführlichen Umdeutung der auf einer Tafel von Benjamin (Fol. haem. Bd. VII, H. 1, 1909) dargestellten Zellformen vier unverkennbare jugendliche Myelozyten (bezw. Promyelozyten) mit typischer unreifer neutrophiler Granulation (die Zellen 2 b bis 3 a dieser Tafel) als „azurgranulierte myeloplastische Großlymphozyten" bezeichnet. In einer noch späteren Äußerung in der Berliner haematol. Gesellschaft (Fol. haem. Bd. VIII, H. 5, S. 390/92) bekämpft er mit ganz unberechtigtem Pathos Naegeli, weil dieser die gleiche Anschauung, wie ich sie im Jahre 1908 auf dem Kölner Naturforschertage ausgesprochen, in der neuen Auflage von Ehrlich's Anaemie vertritt.

Bilder ist bereits früher hingewiesen worden, ebenso wie auf das Vorkommen von sauer färbbaren Körnchen in unreifen oder atypisch gebildeten Mastzellen.

All' diese Jugend-Basophile der neutrophilen und eosinophilen Zellen vermag den Übergang der einen Zellart in eine andere ebensowenig zu beweisen wie die ausgesprochene Oxyphilie der vollkommen ausgereiften neutrophilen Granulation, welche z. B. G r ü n w a l d zur Aufstellung einer eigenen Granulationsart, der «hypeosinophilen Körnung», als einer Übergangsform von der neutrophilen zur eosinophilen geführt hat. In diesen reifen Zellformen ist auch das Protoplasma nicht oder kaum mehr basophil und hat sich die Färbungsaffinität der Karyoplastinsubstanzen entsprechend geändert, wenn auch beide es nicht zu einer ausgesprochenen Oxyphilie gebracht haben. Wer sich einmal dazu durchgerungen hat, in einer Zelle nicht ein starres, totes Bild, sondern ein Lebewesen zu sehen, das jung ist und altert und abstirbt, das ruht oder arbeitet und mitunter einen Kampf auf Leben und Tod ausficht, der wird sich durch gewisse Abweichungen von dem mikrochemischen Durchschnittsbilde, auch wenn dies der Zelle ihren Namen verschafft hat, nicht mehr verleiten lassen, alle übrigen, zum Teile viel wesentlicheren Artcharaktere der Zelle gering zu schätzen und von einer Umwandlung in eine andere Zellart zu sprechen. Alles Unheil und alle Verwirrung, die heute unsere Disziplin in beschämender Weise beherrschen, rühren der Hauptsache nach von der ausschließlichen oder doch einseitigen Geltendmachung starr morphologischer Gesichtspunkte her, bei Vernachlässigung der biologischen und funktionellen Zellcharaktere.

Die Zellausreifung und Zellalterung vollzieht sich bei jeder einzelnen Leukozytenart in einer für sie durchaus charakteristischen Art, wenn auch im großen und ganzen das grundsätzliche Verhalten umso ähnlicher ist, je näher die einzelnen Zellformen einander stehen; Abweichungen in Einzelheiten aber sind immer vorhanden. Wir dürfen bei diesen Vorgängen aber ja nicht ausschließlich das Protoplasma, sondern müssen auch den Kern gebührend berücksichtigen, wenn wir auch leider zugeben müssen, daß unsere Färbeverfahren im Blutausstrich eine vielfach nur ungenügende Darstellung der Eigenarten des Kernes, seiner feineren Struktur und der Umwandlungsprozesse, welche seine Strukturbestandteile erleiden, zu geben vermögen.

2) der Lymphozyten und der großen Einkernigen.

Die Lymphozyten des kreisenden Blutes zeigen auch unter vollkommen normalen Verhältnissen ausnahmslos wechselnde Alterserscheinungen. Das ursprünglich schmale und stark basophile Protoplasma wird allmählich breiter und seine Basophilie nimmt bis auf geringe Spuren ab, bei geeigneter Färbung nimmt der Zelleib auch sauren Farbstoff (Eosin) auf, und bei wieder anderer Behandlung zeigen sich in ihm in sehr wechselndem Ausmaße die sogenannten Azurgranula, welche sicher keine echten substanziellen Granula sind, sondern unwesentliche Einschlüsse, die entweder auf bestimmte funktionelle Betätigung oder auf Altersveränderungen zurückzuführen sind. Sie sind also höchstens P r o d u k t e der Funktion, nicht aber T r ä g e r der Funktion wie die echte Körnung der Granulozyten. Der Kern ändert sich bei der Alterung nur in geringem Grade; er bleibt einfach in seiner Form und scharf begrenzt, nur seine Chromatin-Färbbarkeit pflegt etwas abzunehmen. Die Kernkörperchen behält er die ganze Zeit über. Wenn sie auch bei den meisten Färbungen infolge Überdeckung durch die dichte und stark gefärbte Chromatinstruktur in gleicher Weise wie das Karyolinin nicht oder nur mangelhaft sichtbar sind, so kann man sie bei der Zerquetschung der Zellen oder bei Abschwächung der Chromatinfärbung jederzeit darstellen, wie ich schon vor 10 Jahren gezeigt habe*). Wenn der Kern seine runde oder ovoide Form durch Einkerbung oder Einschnürung oder selbst durch vollkommene Zerschnürung verändert, so sind diese Umwandlungen immer so charakteristisch, daß eine Verwechslung mit Kernumformungen z. B. der großen einkernigen Leukozyten geradezu als ausgeschlossen gelten kann.

Wir sehen also wohlcharakterisierte junge und alte Lymphozyten im Blute und daneben sehen wir ebensogut junge und alte große einkernige Leukozyten: die ersteren mit einem schmalen und dabei wesentlich stärker basophilen Protoplasma, als es den nur halbwegs gealterten Lymphozyten zukommt, die letzteren allerdings auch mit einer geringeren Basophilie des breiter gewordenen Protoplasmaleibes, aber mit einer morphologisch durchaus eigenartigen, d. h. wenigstens von der Einschnürung und Zerschnürung des Lymphozytenkernes vollkommen verschiedenen Art der Kernlappung. Diese kann auch

*) Zur Aetiologie der lymphatischen Leukaemie. Berl. klin. Wochenschr. 1901. Nro. 38.

recht hohe Grade erreichen und unterscheidet sich dann andererseits doch wieder unverkennbar von der Polymorphie des Kernes einer reifen neutrophilen oder eosinophilen Zelle.

Allerdings stehen meiner zu wiederholtenmalen ausgesprochenen und begründeten Überzeugung nach die großen einkernigen Leukozyten der neutrophilen Reihe der Granulozyten am nächsten und gehen aus der gleichen Stammform hervor, bei Ausbleiben oder nur andeutungsweiser Entwicklung der spezifischen granulären Differenzierung des Protoplasmas. Aber ein Übergang erfolgt keinesfalls; nur unter schwerst pathologischen Verhältnissen können die Grenzen zwischen diesen Formen und den mangelhaft differenzierten atypischen Jugendstufen der neutrophilen Zellreihe verschwimmen. In der Art der Kernumformung entsprechen unsere Zellen am meisten den sehr frühen Myelozytengenerationen, nicht aber den voll ausgereiften polymorphkernigen Elementen der Granulozytenreihe. Kernkörperchen lassen sich bei ihnen mittelst der üblichen Blutfärbungen selten darstellen; öfter sieht man sie bei unreifen Formen, die im ersten Kindesalter und später bei stärkerer Vermehrung unserer Zellen ins kreisende Blut gelangen. Vorhanden sind sie aber anscheinend stets auch in den reifen Zellformen.

3) Kernumformung der Granulozyten.

Recht schlecht ergeht es uns in Bezug auf die Beurteilung des Alters der polymorphkernigen granulierten Elemente. Ihre Vorstufen lassen sich leichter klassifizieren, ebenso die noch unfertigen aber bereits in Kernlappung begriffenen Übergangsstufen zwischen dem Myelozyten späterer Generation und der polymorphkernigen Zelle, die sich, abgesehen von der vollentwickelten Körnung, wieder durch die grobnetzige oder balkige Chromatinstruktur und wohl auch durch die schlankere Form der Kernschlingen von den «Übergangsformen» der großen einkernigen Leukozyten leicht unterscheiden lassen. Aber bei den reifen Zellen müssen wir vorsichtiger sein, wenn auch A r n e t h uns in einer großen Reihe von umfangreichen Arbeiten ein anscheinend untrügliches Altersregister vorgelegt hat, auf welchem er die weitgehendsten Schlüsse aufbaute. Ich komme später bei der Besprechung der Leukozytosen darauf zurück; jetzt möchte ich nur sagen, daß ich allerdings glaube, daß im allgemeinen eine weiter vorgeschrittene Polymorphie des Kernes ein Zeichen höheren Zellalters sei, daß aber eine verläßliche Übereinstimmung beider Faktoren gewiß eine Illusion ist. Dies umsomehr, als unter krankhaften Verhältnissen, wenn die

neutrophilen Zellen im Kampfe gegen schwere den Organismus treffende infektiöse Schädlichkeiten stehen, abgesehen von Protoplasma und Granulation auch der Kern Veränderungen erleiden muß, welche seine Form mitbetreffen und jedenfalls die Beurteilung des Zellalters ungemein erschweren. Sichere Alterungsvorgänge können wir also an den neutrophilen Zellen, sobald sie einmal ihre typische Form erreicht haben, nicht mehr feststellen. Es sei nur hier nochmals betont, daß die Kernform etwas in hohem Maße der einzelnen Zellart Charakteristisches darstellt, daß sie gewiß ein Artmerkmal ist und nicht von Zufälligkeiten, wie sie amoeboide Bewegung und Wanderung bedingen, abhängig ist; solche äußere Einflüsse können gewiß vorübergehend die Anordnung und Lagerung der einzelnen Kernteile bestimmen, können sie vielleicht vorübergehend auch deformieren, nicht aber bestimmend sein für den Charakter der Kernform als solcher.

Unter schwer krankhaften Verhältnissen erleiden allerdings die Granulozyten oftmals Störungen in der Entwicklung ihrer spezifischen Protoplasmadifferenzierung und Kernumformung, auf die ich bereits früher hingewiesen habe und später bei Besprechung der myeloiden Leukaemien und verwandter Krankheitsprozesse noch näher eingehen werde.

111) Abbau der Leukozyten.

Über den physiologischen Abbau der Leukozyten wissen wir noch weniger als bezüglich der Erythrozyten. Im kreisenden Blute selbst kommt Leukozytenzerfall normalerweise sicher überhaupt nicht wesentlich in Betracht; eher vielleicht bei pathologischer Vermehrung der Leukozyten und insbesondere dann, wenn sie selbst krankhafte Veränderungen durchmachen, wie bei schweren Infektionen oder bei den Erkrankungen der Leukaemiegruppe. Sonst werden die zum Abbau bestimmten Leukozyten wohl ebenso wie die Erythrozyten in jenen Organen, welche beim Abbau der Blutzellen überhaupt tätig sind, aufgefangen und aus dem Kreislaufe entfernt werden, um dann als Ganze oder bereits in Trümmern von Makrophagen aufgenommen und der vollkommenen Auflösung zugeführt zu werden. In hervorragendster Weise dürfte dabei die Milzpulpa tätig sein. Einen förmlichen Gradmesser für die Größe des Leukozytenzerfalles besitzen wir in der Bestimmung der Xanthinbasen- und insbesondere der Harnsäureausscheidung durch die Nieren, deren einzig wesentliche Quelle ja nach den Untersuchungen von Horbaczewsky der Abbau der Nukleinsubstanzen

der Körperzellen ist. Es ist Ihnen allen längst bekannt, welch' enorme Steigerung der Harnsäureausscheidung bei den Leukaemien besteht, durchaus entsprechend dem ungeheuer gesteigerten Leukozytenzerfalle im derart kranken Organismus: mäßigere Steigerungen finden sich aber auch bei allen pathologischen Leukozytosen.

IV. Träger der Leukozytenfunktionen.

Was nun endlich die funktionelle Betätigung der Leukozyten betrifft, so dürfen wir uns darüber keiner Täuschung hingeben, daß wir trotz aller ins kleinste Detail gehenden morphologischen und histogenetischen Studien gerade über die für den Organismus und für den Kliniker zweifellos wichtigsten Eigenschaften dieser Zellen, über ihre physiologische Funktion noch höchst mangelhaft unterrichtet sind. Allerdings ist sich heute, seitdem wiederum Ehrlich auch in dieser Hinsicht bahnbrechend gewirkt hat, niemand mehr im Zweifel darüber, daß die Hauptaufgabe der weißen Blutzellen die Bekämpfung toxischer und infektiöser Schädlichkeiten darstellt; aber ich muß Grawitz vollkommen beistimmen, wenn er darauf hinweist, daß man die Vielseitigkeit der Leukozytenfunktion über dieser einen Betätigung ungebührlich vernachlässigt hat, und daß offenkundig die Funktionen der einzelnen Zellformen große Verschiedenheiten aufweisen dürften — ein Gedanke, den ich ja auch in meinem Kölner Referate über Blutregeneration mit voller Schärfe ausgesprochen habe.

a) Kernfunktion?

Als der wesentliche Träger aller Leukozytenfunktionen darf wohl das Protoplasma und dürfen im besonderen dessen spezifische Differenzierungsprodukte, die Granula angesehen werden. Grawitz allerdings spricht auch von einer Kernfunktion und meint, daß diese insbesondere an das stark saure Nuklein gebunden sei und sich als eine chemische Funktion darstelle. Bisher liegen aber in dieser Hinsicht nur äußerst spärliche positive Beobachtungen vor. Jacques Carles*) spricht davon, daß das Nuklein innerhalb der Zellen ebenso wie in vitro organische und metallische Verbindungen eingehen könnte, insbesondere etwa Verbindungen mit Alkaloiden und Toxinen. Grawitz ist wegen der Kleinheit des Lymphozytenprotoplasmas geneigt, die funktionelle Betätigung dieser Zellen hauptsächlich in den Kern zu verlegen; er besitzt aber keine weiteren Belege für diese Anschauung.

---

*) Fol. haematol. Bd. II. Nr. 4, 1905.

IV. Funktion der Lymphozyten.

Jedenfalls ist zuzugeben, daß die Lymphozyten gewiß eine speziell ihnen zukommende Funktion besitzen, wenn wir sie auch noch nicht kennen, dabei aber auch zu bedenken, daß doch nur in den ganz jungen Lymphozyten das Protoplasma so schmal und spärlich ist, daß man ihm für diese zu fordernde Funktion eine wesentliche Bedeutung absprechen müßte. Alle nur einigermaßen älteren Formen der Lymphozyten — und diese sind die überwiegende Mehrzahl — haben ein ganz ausgiebiges, oft sogar wirklich breites Protoplasma, das sicher funktionell bedeutungsvoll ist. Die in wechselnder Menge eingelagerten Azurkörner dürfen wohl als Produkte dieser funktionellen Betätigung des Lymphozytenprotoplasmas angesehen werden, eine Anschauung, für die insbesondere Ferrata eingetreten ist.

1) bei der Nahrungsassimilation,

In welcher Richtung allerdings sich diese Funktion der Lymphozyten bewegt, ist unbestimmt. Nahe liegt es, sie mit der Verdauung, also mit der Assimilation der im Darmtrakte aufgenommenen Nährstoffe in Verbindung zu bringen, wofür einerseits die außerordentliche Anhäufung lymphadenoider Apparate in der Schleimhaut des Verdauungstraktes und im Mesenterium spricht, andererseits die so ungeheuer hervorragende Rolle, welche den Lymphbahnen des Darmes und des Mesenteriums bei der Resorption der Nährstoffe zugewiesen ist. Ob dabei die Lymphzellen nur als bloße Träger der in der Darmwand übernommenen Substanzen dienen, oder auch als Verarbeiter solcher Stoffe, nämlich als Umwandler an sich toxischer Nahrungsbestandteile in unschädliche und ausnützbare Produkte, muß dahingestellt bleiben. Hoffmeister*) hat ja schon vor mehr als 20 Jahren nachgewiesen, daß während der Verdauung in der Darmwand eine lebhafte Vermehrung und Anhäufung von Lymphozyten stattfindet, ohne daß es allerdings gelungen wäre, einen Übertritt großer Lymphozytenmengen in das Blut während der Verdauung als feststehendes Gesetz nachzuweisen. Erdely**) beobachtete an Ratten, daß speziell bei Fett- und Kohlehydratnahrung die Darmschleimhaut mit Lymphozyten dicht erfüllt sei, während sich bei Fleischnahrung überwiegend Granulozyten finden, und dementsprechend konnten nach Grawitz's Mitteilung* Ro-

*) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 22. 1887.
**) Zeitschr. f. Biologie Bd. 46.

senthal und Grüneberg*) bei Ratten im Blute eine Vermehrung der Lymphozyten feststellen, wenn die Tiere eine reine Fett- oder Kohlehydratnahrung erhielten. Beim Menschen konnte aber ein derartiges Verhalten nicht festgestellt werden, denn ein einziger gleichsinniger Befund bei einem Säugling ist wohl nicht verwertbar, weil in diesem Alter überhaupt die Lymphozytenwerte sehr hoch stehen und unberechenbar schwanken.

Nach meinen eigenen Erfahrungen findet sich während der sogenannten Verdauungsleukozytose allerdings zumeist eine vermehrte Lymphozytenzahl im Blute, indem die Gesamtleukozytenzahl ohne Abnahme der Lymphozyten, oft sogar bei gleichzeitigem Ansteigen ihres relativen Wertes erhöht ist. Leider ist die Verdauungsleukozytose selbst ein inkonstantes und in seiner Bedeutung unsicheres Vorkommnis. Sichere Schlüsse also kann man aus dem Gesagten wohl nicht ziehen, doch ist immerhin die Möglichkeit gegeben, daß die Lymphozyten eine wesentliche Bedeutung für die Resorption und vielleicht auch für die Assimilation von Substanzen besitzen, welche bei vorherrschender Ernährung mit Fetten und Kohlehydraten im Darm aufgenommen werden. Das wäre schon eine ganz wesentliche funktionelle Betätigung, die wahrscheinlich in dem gleichen Sinne von Granulozyten nicht geübt wird.

2) bei infektiösen Erkrankungen.

Auf der anderen Seite haben die Lymphozyten sicher auch bestimmte Funktionen bei der Abwehr korpuskulärer Schädlichkeiten und bakterieller Infektionen. Insbesondere dürfte es sich da um eine Massenwirkung handeln, die in den lymphatischen Apparaten der Schleimhäute und in den Lymphknoten in ausgedehntem Maße geübt wird. Es ist auch heute noch eine allgemein anerkannte Meinung, daß diese adenoiden Apparate gewissermaßen als Schutzwälle und Filter dienen, welche Schädlichkeiten zurückhalten und unwirksam zu machen vermögen. Fast jeder an der Körperoberfläche eintretende entzündliche Reiz hat eine mehr oder minder mächtige Schwellung der nächstgelegenen Lymphknoten im Gefolge. Erfolgt kein Übertritt der infektionserregenden Keime ins Blut, so spielt sich der Prozeß dann häufig lokal ab; die nächsten Lymphknoten bilden gewissermaßen eine Schranke, welche aber die Bakterien

*) Grawitz Lehrbuch, III. Aufl. S. 187.

nicht nur zurückhält, sondern sie auch unter Proliferation und eventuell unter Zuhilfenahme einer lokalen Exsudation zu vernichten bestrebt ist. Insbesondere werden Bakterien jener Gruppe, welche bei nicht gar zu hoher Virulenz im menschlichen Organismus die Neigung zu entzündlich-granulomatöser Gewebsbildung erzeugen, mit Vorliebe in den Lymphknoten aufgestapelt und, wenn möglich, unschädlich gemacht und vernichtet, insbesondere also die Tuberkelbazillen. Dementsprechend sehen wir ja die enorme Bedeutung des lymphatischen Apparates bei der Ausbreitung und bei der Bekämpfung dieser Erkrankung Tag für Tag in der Klinik in der augenfälligsten Weise, und Bartel und Neumann*) ist es gelungen, in Lymphknotenextrakten direkt Tuberkelbazillen schädigende und sie in ihrer Virulenz hochgradig abschwächende Substanzen nachzuweisen. Eine ebenfalls sehr wesentliche, wenn auch noch nicht in diesem Maße erforschte Bedeutung kommt ohne Frage dem lymphatischen Apparate bei der der Tuberkulose verwandten Lepra und endlich bei der Syphilis zu. Ich brauche weiterhin wohl nur ganz beiläufig darauf hinzuweisen, daß bei exsudativen Erkrankungen der Serosen sowohl als auch der Schleimhäute und selbst bei entzündlichen Organinfiltrationen wenigstens in jenen Fällen, wo eine hohe Virulenz der krankheiterzeugenden Bakterien, eine besonders hohe Konzentration der einwirkenden Gifte nicht stattfinden dürfte, ebenfalls die Lymphozyten eine ganz hervorragende, jene der polymorphkernigen Zellen zumeist übertreffende Rolle spielen, ebenso wie wenigstens zeitweilig bei experimentell erzeugten aseptischen Exsudationen.

Aus dem Gesagten geht wohl zur Genüge hervor, daß es im Organismus jederzeit und überall Arbeit genug für die Lymphozyten geben muß, und man wird sich, wenn man einfach die angeführten klinischen Tatsachen berücksichtigt, kaum mit Grawitz den Kopf darüber zerbrechen, wozu die Lymphozyten denn eigentlich im Blute kreisen, wenn sie nicht die Aufgabe haben, sich bei Bedarf in Granulozyten umzuwandeln. Aber schon aus dem Gesagten geht die Rolle der Lymphozyten als überwiegend lokaler, allerdings beinahe allgegenwärtiger Bekämpfer von krankmachenden Schädlichkeiten hervor. Nicht

*) Zentralblatt f. Bakteriol. I. Orig. Bd. 40, 1906 und Wiener klin. Wochenschr. 1907, Nr. 43—44.

der Kreislauf ist, was diese Funktion betrifft, das Hauptfeld ihrer Tätigkeit, sondern es sind dies die verschiedenen adenoiden Apparate. Dennoch sind die im Blute kreisenden Lymphozyten auch für diese Tätigkeit sicher nicht belanglos. Die Lehre Ehrlichs von der Bewegungsunfähigkeit der Lymphozyten ist einwandfrei widerlegt worden. Die Lymphozyten haben eine amoeboide aktive Beweglichkeit, wenn diese auch nicht entfernt so lebhaft ist, wie jene der Granulozyten; ja sie haben, wie neuerdings Helly und Schridde nachgewiesen haben, auch die Fähigkeit, aktiv durch die Gefäßwand zu dringen. Diese Eigenschaft ist gewiß von der allergrößten Bedeutung, weil sie die Möglichkeit zuläßt, daß auf entsprechende Schädlichkeiten hin Lymphozyten an den Krankheitsherd wandern und daß Blutlymphozyten den Anstoß geben zur Bildung entzündlicher kleinzelliger Infiltrate und lymphozytischer Exsudate. Ich will damit nicht im entferntesten die große Bedeutung der im Gewebe vorhandenen, normalerweise aber zweifellos im Ruhezustande befindlichen Lymphozyten in Zweifel ziehen, sondern nur ihre ausschließliche Rolle für die Entstehung der ersten Reaktion in Frage stellen. Des näheren komme ich später bei Erörterung der Entzündungslehre noch auf diesen Vorgang zu sprechen.

Damit ist wohl so ziemlich alles, was wir über die funktionelle Betätigung der Lymphozyten wissen, erschöpft. Der Vollständigkeit und Klarheit halber will ich nur noch ein paar negative Feststellungen anfügen, welche die Lymphozyten gegenüber den Granulozyten charakterisieren. Die kleinen Lymphozyten üben nach Metschnikoff selbst keine Phagozytose, wenigstens nicht, insolange sie ein schmales Protoplasma haben; dagegen soll den älteren breitleibigen Formen diese Fähigkeit zukommen. Ich sage: sie soll — denn Metschnikoff bedient sich einer anderen Begriffsabgrenzung als wir und es läßt sich schwer sagen, ob seine breitleibigen Formen wirklich mit unseren «alten Lymphozyten» identisch sind, oder ob er nicht breitleibige ainkernige Zellformen anderer Herkunft, z. B. große einkernige Leukozyten oder endotheliale Elemente gemeint hat. Jedenfalls üben in den Lymphdrüsen selbst nicht die Lymphozyten, sondern andere, viel größere blaßkernige Elemente, die offenkundig endothelialer Herkunft sind, die Phagozytose aus. Außerdem fehlen den Lymphozyten anscheinend oxydierende und proteolytische

Fermente. Allgemein spricht man weiters in Anlehnung an Ehrlichs diesbezügliche Auffassungen den Lymphozyten die Fähigkeit ab, auf chemische Reize durch aktive Zuwanderung zu reagieren, das heißt also, einer Chemotaxis zu folgen. Ich meine aber, daß man ihnen da ein klein wenig unrecht tut. Wenn sich, wie ich es als wahrscheinlich angedeutet habe, die primäre Einwanderung von Lymphozyten aus der Blutbahn in Serosen oder in das perivaskuläre Gewebe bei dort eintretender bakterieller oder mechanischer Schädigung als richtig erweist, wird man jedenfalls eine lokal anziehende Kraft der betreffenden Schädlichkeiten auf die in der Nachbarschaft kreisenden Lymphozyten annehmen müssen, wenn auch die Reize im allgemeinen nicht hinreichen dürften, um im Blute eine allgemeine aktive Lymphozytose hervorzurufen. Es muß Naegeli zugegeben werden, daß gerade bei diesen Erkrankungen eine Vermehrung der Lymphozyten im kreisenden Blute gewöhnlich nicht zu beobachten ist. Aber ein absolutes Gesetz, wie es nach Naegelis Aussprüchen scheinen möchte, ist das wohl nicht. Wir sehen ja gewöhnlich solche Prozesse erst mit der bereits entwickelten Exsudation oder doch zu einer Zeit, wo die allerersten klinisch latenten oder unklaren Stadien bereits vorüber sind, und gerade während dieser könnte eine Lymphozytose vorhanden sein.

Aktive Lymphozytose.

Ich hatte im Winter 1903-1904 zufällig Gelegenheit, einen jungen Mann wiederholt vor und während der Entwicklung eines spezifischen pleuritischen Exsudates in meiner Sprechstunde zu beobachten. Er war kurz vorher bei Ableistung seiner Militärpflicht in Mostar gestanden und von dort mit einer dysenterieartigen Enteritis Ende Oktober 1903 zurückgekehrt. In Wien hörten die Durchfälle sehr rasch auf und der junge Mann fühlte sich zwei Wochen gesund. Dann trat ohne bekannte Ursache ein drei Wochen lang andauerndes Fieber auf, mit abendlichen Steigerungen bis gegen 40°, aber ohne Schüttelfröste, dagegen mit Schweißen und mit unbestimmten Schmerzen im Rücken und in der Lendengegend. Das Fieber reagierte nicht auf Chinin, das wegen Malariaverdachtes gegeben worden war, verschwand aber dann ziemlich unvermittelt von selbst. Als einziges objektiv nachweisbares Symptom hatte eine deutlich tastbare Milzschwellung bestanden. Ich sah den Kranken erst, nachdem das Fieber bereits wieder 3 Wochen völlig geschwunden war; er klagte nur über fortdauernde Schwäche. Bis auf einen tastbaren Milztumor war der klinische Befund negativ. Im Blute waren bei zweimaliger Zählung (21. u. 22. XII. 03) 12800 (NM) und 10800 Leukozyten, darunter 19½ und 16½% Lymphozyten. Nichts Malarisches. Am 9. I. 04 konnte ich zum erstenmale ein Zurückbleiben der rechten Brusthälfte bei der Atmung und eine kaum 1 Querfinger hohe basale Dämpfung r. h. u. bei verringerter respiratorischer Verschieblichkeit nachweisen; Leukozytenzahl 12700, Lymphozyten 12.8%. Bei der nächsten Untersuchung am 9. II. 04 war bereits ein rechtsseitiges Pleura-Exsudat bis zum Schulterblattwinkel hinauf nachzuweisen; die Leukozytenzahl betrug 11200, der Lymphozytenwert 36.5%. Der weitere Verlauf war der einer gewöhnlichen tuberkulösen Pleuritis mit schließlich vollkommener Resorption; ich selbst habe den Verlauf nicht weiter beobachtet und Blutuntersuchungen wurden nicht mehr vorgenommen. — Ebenso erinnere ich mich an einen Fall von ausgebreiteter herdförmiger Tuberkulose der Milz und der Leber, der klinisch das Bild einer

sogenannten „lienalen Pseudoleukaemie“ geboten hatte und bei welchem ebenfalls längere Zeit hindurch, aber nicht im Endstadium, eine ganz ausgesprochene relative Lymphozytose bei zumeist deutlich aber mäßig erhöhter Gesamtleukozytenzahl bestand.

Ich fürchte darnach sehr, es wird bezüglich der Zurückweisung einer aktiven Lymphozytose ebenso gehen, wie etwas früher mit der Leugnung der aktiven Beweglichkeit dieser Zellen, und die Wahrheit wird in der Mitte liegen. Die Lymphozyten werden nur auf bestimmte Reize hin und gewiß nicht in jenem hohen Grade wie die polymorphkernigen Neutrophilen einer aktiven Einwanderung in die Blutbahn und einer aktiven Wanderung aus der Blutbahn durch die Gefäße fähig sein; aber wandern werden sie doch, unter Einhaltung ganz bestimmter, aber anderer Gesetze wie die Granulozyten. Die Beobachtungen von Zieler*) und O. Fischer**) scheinen ja für manche Arten einer aseptischen Dermatitis, erzeugt durch Finsenlicht, zweifellos dargetan zu haben, daß in den ersten 15 Stunden lediglich eine erhöhte Durchlässigkeit der Gefäße und eine Auswanderung hauptsächlich von Lymphozyten, später auch von Erythrozyten erfolgt, während erst gegen Ende des ersten Tages eine Proliferation des autochthonen perivaskulären Gewebes beginnt. Bei der Besprechung der Entzündungslehre werde ich noch einmal auf diese Fragen zurückkommen müssen.

V) Funktionen der Granulozyten.

Eine ungemein vielseitigere funktionelle Betätigung kennen wir nun von den Granulozyten. Sie sind ja auch in ganz anderer Weise ausgestattet; man sieht ihnen die Kompliziertheit der Aufgaben ihres Daseins förmlich an.

1) Amoeboide Beweglichkeit u. Phagozytose.

Die hervorragendste und für alle Funktionen bedeutungsvolle vitale Eigenschaft der Granulozyten ist ihre aktive amoeboide Beweglichkeit, welche es ihnen ermöglicht, selbsttätig zu wandern, sich durch zarteste Gefäß- und Gewebsspalten hindurchzuzwängen und Fremdkörper durch Aussendung von Pseudopodien zu umschließen. Die Beweglichkeit unserer Zellen, insbesondere der Neutrophilen, ist eine sehr hochgradige, wie ja wohl jeder von Ihnen aus eigener Beobachtung weiß, und die dabei vorkommenden Gestaltveränderungen sind die bizarrsten. Ungemein behilflich ist der Zelle dabei ihr schlanker, nach allen Richtungen hin

*) Zentralbl. f. Path. 1907, Nro. 8 u. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 85, 1-3.
**) Zieglers Beiträge, Bd. 45, 1909, (Fol. haem. VIII. 5. S. 362).

aufrollbarer Kern, der sich den dünnsten Ausziehungen des Protoplasmas widerstandslos anzupassen vermag. Ich betone aber hier nochmals, was ja schon früher gesagt wurde: die polymorphe Kernfigur ist ein der Zelle auf ihren Weg ins Blut bereits mitgegebenes Rüstzeug, nicht etwa nur die Folge der bei der amoeboiden Bewegung stattfindenden Gestaltveränderungen. Im Blute selbst haben ja die Zellen kaum Gelegenheit zur Betätigung ihrer Eigenbewegung; sie werden insolange ihre kugelige Form annähernd beibehalten, als sie nicht im verlangsamten Kapillarstrome an der Gefäßwand haften bleiben und in diese und das sie umgebende Gewebe einzudringen bestrebt sind. Es kann aber gar keinem Zweifel unterliegen, daß ein großer Teil der Funktion aller Leukozyten des Blutes nicht in der Blutbahn, sondern außerhalb derselben in den Geweben abläuft, und gerade für diesen Teil ihres Lebenswerkes braucht die Zelle ihre Beweglichkeit und ihren schlanken anpassungsfähigen Kern.

Vermöge ihrer Fähigkeit, fremde Körper zu umschließen, förmlich zu umfassen, üben die Neutrophilen in recht ausgedehntem Maße die Tätigkeit der Phagozytose. Metschnikoff nennt sie Mikrophagen, während er als Makrophagen große einkernige Elemente bezeichnet, welche offenbar verschiedenen Ursprungs sind; ein Teil der Makrophagen könnte den alten Lymphozyten des Blutes entsprechen, ein Teil vielleicht den großen einkernigen Leukozyten; sicher aber sind auch zahllose Gebilde, welche dem kreisenden Blute überhaupt fremd sind, und zwar sogar überwiegend solche, in diesem Sinne tätig. Denn Makrophagen finden sich nicht im kreisenden Blute, wenigstens nur höchst ausnahmsweise hier, sondern sie sitzen in den Organen, und zwar insbesondere in jenen, welche sich mit der Vernichtung von fremden Eindringlingen und mit dem Abbau der invalid gewordenen Elemente des Körpers selbst beschäftigen. Wir finden sie also normalerweise reichlich insbesondere in der Milz, in den Blutlymphdrüsen, im Knochenmarke, in den Lymphdrüsen; sie treten aber weiters überall dort auf, wo durch krankhafte Veränderungen zerfallendes Zellmaterial geschaffen wird, oder wo Bakterien und Fremdkörper eingedrungen sind. Es ist im hohen Grade wahrscheinlich, daß Abkömmlinge der Endothelien von Gefäß- und Lymphbahnen ganz besonders dieser Funktion als Makrophagen obliegen.

Auch in Bezug auf die Phagozytose ist also wohl eine Arbeitsteilung eingetreten, und wir sehen tatsächlich, daß sich die Mikrophagen, d. h. also die Neutrophilen, hauptsächlich mit der Aufzehrung von Bakterien beschäftigen. Aber nicht einmal mit allen und sicher nicht mit den Bakterien in jedem Zustande befassen sie sich. Man hat ihnen in etwas geheimnisvoller Sprache einen besonderen Geschmackssinn zugeschrieben, vermöge dessen sie nur auf ganz besonders leckere Bissen losgehen sollen, und hat eine ganze große Lehre und Untersuchungsmethodik auf dem Vorhandensein von Stoffen aufgebaut, welche den Neutrophilen die Bakterien gewissermaßen schmackhaft zuzubereiten bestimmt sind.

Entkleiden wir diese Sprache einigermaßen ihres Bilderreichtums, so kommt es wohl darauf hinaus, daß zur Phagozytose nicht die in der vollen Kraft ihrer Lebenstätigkeit, ihrer Vitalität und Virulenz stehenden Bakterien bestimmt und geeignet sind (B o r d e t), ebensowenig wie gesunde funktionstüchtige Zellen, sondern die durch die Schutzkräfte des Organismus im Kampfe zermürbten, verwundeten, absterbenden Bakterien und schließlich die toten Bakterienleiber, genau so wie sonst absterbende Zellen und Zelltrümmer.

2) Fermentwirkungen seitens der Granulozyten.

Aber die Neutrophilen begnügen sich nicht etwa damit, die Blessierten und Toten vom Kampfplatze zu tragen und an geeigneten Orten (in den obgenannten Organen) niederzulegen: sie sind nicht etwa bloß eine Sanitätstruppe, sondern vor allem sind sie selbst die Kombattanten, welche den Feinden des Organismus mittelst verschiedenartiger Waffen erst jene Wunden schlagen, sei es direkt oder sei es wenigstens indirekt: sie sind ein wohlorganisiertes Heer, in dem naturgemäß auch eine Sanitätstruppe nicht fehlt. Eine Zeit lang hat man in der Phagozytose die Haupttätigkeit der Leukozyten gesehen und baute auf ihr die ganze Lehre von der krankheits- und infektionsbekämpfenden Funktion der Leukozyten auf; so ursprünglich M e t s c h n i k o f f. Bald aber stellte sich das Verhältnis so dar, wie ich es eben beschrieben habe. Das Verspeisen der Bakterien ist nur eine Samaritertätigkeit für die im Kampfe blessierten und gefallenen Feinde. Der Kampf selbst wird mit anderen Waffen geführt, welche nach den Anschauungen aller maßgebenden Forscher in einer Art Fermentwirkung der Leukozyten zu suchen sind. Darüber sind B u c h n e r, B o r d e t und E h r l i c h mit seiner Schule alle eines Sinnes.

Ehe ich aber jetzt des näheren auf die Besprechung der funktionellen Hauptaufgabe der Granulozyten eingehe, wird es sich wohl empfehlen, Ihnen überhaupt ein Bild von den weiteren, unseren Zellen zu Gebote stehenden vitalen Kräften zu geben.

a) Reduzierende Fähigkeit.

Schon bei der Besprechung der sogenannten Vitalfärbung habe ich darauf hingewiesen, daß lebende Leukozyten über reduzierende Kräfte verfügen, welche z. B. eine Färbung mit Methylenblau unmöglich machen, indem der Farbstoff sogleich durch Reduktion in ein Leuko-Produkt umgewandelt wird, aus welchem erst wieder beim Absterben der Zelle durch Sauerstoffaufnahme der blaue Farbstoff entsteht. Vollkommen gleichartig ist das Verhalten bei Anwendung aller anderen in Betracht kommenden Farbstoffe, so daß alle sogenannten Vitalfärbungen eigentlich Färbungen der absterbenden oder bereits abgestorbenen Zellen sind. Diese reduzierenden Fähigkeiten der Leukozyten hat schon vor 25 Jahren P. Ehrlich gekannt und studiert*), eine große praktische Bedeutung haben sie aber bis jetzt nicht erlangt.

b) Oxydierende Fähigkeit (Oxydase).

Eine wesentlich größere Bedeutung dürfte den oxydierenden Fähigkeiten der Leukozyten zukommen, welche nach allen bisherigen Feststellungen mit Sicherheit auf ein Ferment, eine Oxydase, zurückgeführt werden müssen. Auf dieser Eigenschaft der Leukozyten ist die schon im ersten Teile der Vorlesungen besprochene Guajakreaktion aufgebaut, welche ja auch schon im Jahre 1903 Erich Meyer**) als Produkt einer Fermentwirkung hingestellt hat: die Guajakonsäure wird durch Einwirkung dieser Oxydase ohne Zufügung eines anderen Oxydationsmittels zu Guajakblau oxydiert. Die Bedeutung dieser Reaktion aber beruht auf der von Brandenburg und Erich Meyer***) behaupteten und von letzterem gegenüber den Einwänden St. Kleins aufrecht erhaltenen und sichergestellten Tatsache, daß nur die Leukozyten der Granulozytenreihe das oxydierende Ferment enthalten, während es den Zellen der Lymphozytenreihe, also den Abkömmlingen des lymphadenoiden Gewebes vollkommen fehlt.

*) Das Sauerstoffbedürfnis des Organismus. Berlin bei Hirschwald. 1885.
**) S. I. Teil. S. 231
***) Muenchner med. Wochenschr. 1904. No. 35.

Die Guajakprobe hat praktisch zur Unterscheidung von lymphadenoiden und myeloiden Wucherungen nur eine sehr geringe Anwendung gefunden; umso größer aber scheint in neuester Zeit in dieser Hinsicht die Bedeutung einer zweiten Oxydasereaktion werden zu wollen, welche ebenfalls auf den Studien Ehrlichs aufgebaut ist und in ihrer gegenwärtigen, für mikroskopische Zwecke gebräuchlichen Form von F. Winkler[1]) herrührt. Er studierte sie zunächst an Eiterausstrichen, zeigte aber dann auch, daß in Blutausstrichen die Leukozyten die gleiche Reaktion geben wie die Eiterzellen, und fand sie auch in den Leukozyten der blutbereitenden Organe, wobei er zwischen den einzelnen Leukozytenarten des Menschen nur quantitative Unterschiede beobachtet haben will. Er fand, daß auch in den Zellen des lymphatischen Apparates Oxydase vorhanden sei. Diese letztere Behauptung Winklers hat aber Walther Schultze[2]) in zwingender Weise widerlegt und zum Teile auch aufgeklärt. Es hat sich nämlich ergeben, daß außer den granulierten Zellen der myeloiden Leukozytenreihe, also den Neutrophilen, Eosinophilen und Mastzellen, auch die ungranulierten Abkömmlinge des myeloiden Gewebes, welche bei manchen Formen großzelliger, akut verlaufender Leukaemien die Hauptmasse der Zellen im Blute und der pathologischen Zellwucherung in den Organen ausmachen, welche also sehr vielfach bei solchen Fällen auch im interfollikulären Gewebe der Lymphknoten wuchernd angetroffen werden, gleichfalls die Oxydasereaktion geben können, während die echten Lymphozyten, große und kleine, vollkommen negativ reagieren. Die Angaben Schultzes sind bisher von R. Schmidt und Schlagenhaufer[3]), von Peters[4]) und von Marchand[5]) nachgeprüft und bestätigt worden, sodaß wir schon heute sagen können: die auf einer Indophenolblau-Synthese beruhende Oxydasereaktion ist ein sehr wichtiges, beinahe unentbehrliches differential-diagnostisches Hilfsmittel zur Unterscheidung großkerniger ungranulierter Zellformen des Blutes und der blutbereitenden Organe und damit zur Unterscheidung und Trennung der großzelligen akuten

[1]) Fol. haematol. Bd. IV. H. 3, 1907.
[2]) Münchner med. Wochenschr. 1909 Nro. 4, u. Zieglers Beitr. Bd. XLV. 1909.
[3]) Mitteilg. d. Ges. f. inn. Med. in Wien, Sitzg. v. 11. 2. 1909.
[4]) Münchner med. Wochenschr. 1909 Nro. 29.
[5]) ebd. 1911 Nro. 17 u. Nro. 22 (Ref. Fol. haem. Bd. XI Nro. 3).

Leukaemien geworden. Die praktische Bedeutung dieser Reaktion ist umso größer, als sie leicht sowohl an Blut- und Organausstrichen als an Organgefrierschnitten, sowohl makroskopisch als mikroskopisch ausgeführt werden und auch zur nachträglichen Beurteilung alter Präparate und alter Fälle herangezogen werden kann.

Die Reaktion beruht auf folgenden Vorgängen: wenn man eine 1 % ige wässerige Lösung von α-Naphthol, die am besten unter Zusatz von 1 % Natr. carbon. in der Hitze hergestellt und dann kalt filtriert wurde, mit einer 1 % igen wässerigen Lösung von Dimethyl-p-Phenylendiamin bei Luftzutritt zusammenbringt, so bildet sich allmählich «durch oxydative Synthese ein blauer Farbstoff aus der Gruppe der Indophenole, im speziellen Falle Naphtholblau, welcher, da er in Wasser unlöslich ist, ausfällt». Was hier der Sauerstoff der Luft bewirkt, vermag in Gewebsschnitten und in Ausstrichpräparaten ein oxydierendes Ferment, und es färben sich in den betreffenden Präparaten dann jene Stellen blau, an welchen eben dieses Ferment wirksam war. In den Fällen, welche für uns von Bedeutung sind, färben sich speziell die fermenthaltigen Leukozytenarten in ihrem Protoplasma blau, während die fermentfreien Zellen in ihrem Protoplasma und alle Zellen in ihrem Kern vollkommen ungefärbt bleiben. Die Färbung erfolgt, wie die mikroskopische Untersuchung zeigt, nicht diffus, sondern in Form von feinsten Körnchen, auch in jenen Zellen, welche bei Anwendung unserer gewöhnlichen Färbungsmethoden und selbst der Schridde'schen Methode als ungranuliert erschienen sind. Schultze*) meint deshalb, daß die Reaktion zugleich eine biologisch-chemische Methode der Granulafärbung darstelle, welche Körnchenbildungen auch in den sonst ungekörnt erscheinenden Myeloblasten nachzuweisen gestattet. Echte Lymphozyten, ob groß, ob klein, bleiben frei von dieser Färbung.

Für die Ausführung der Reaktion sind folgende Vorschriften zu beobachten: Die zu untersuchenden Präparate können frisch oder alt sein; selbst jahrelang gelegene Organschnitte geben noch die Reaktion, wenn nicht eine fermentschädigende oder zerstörende Fixationsmethode zur Anwendung gekommen war. Für Organschnitte empfiehlt sich zumeist

*) Münchner med. Wochenschr. 1909. Nro. 4. S. 169.

Formol- oder Müller-Formolfixation unter Vermeidung der Einwirkung absoluten Alkohols; für Ausstriche ist unbedingt die Hitzefixation zu vermeiden, Alkoholfixation ist zulässig, noch sicherer aber ebenfalls die Formolfixation. Übrigens können längere Zeit hindurch, d. h. monate- und jahrelang gelegene Ausstriche ebenso wie für andere Färbungen so auch für diese Reaktion ohne jede Fixation verwendet werden. Ist die Reaktion einmal angestellt worden, so dürfen die Präparate nicht mehr mit Alkohol oder Äther oder Xylol oder Öl zusammengebracht werden, weil die Färbung durch diese Reagenzien zerstört wird. Für Gewebsschnitte ist keine der üblichen Einbettungsmethoden zulässig, es sind nur Gefrierschnitte verwendbar und auch diese sind nicht haltbar, sondern müssen in Wasser untersucht werden. Für Ausstriche hat Winkler*) im Benzol-Kolophonium (Lösung aa partes) ein Einschlußmittel gefunden, das die Aufbewahrung wenigstens für einige Zeit ermöglicht; ganz kurze Zeit lassen sich die Präparate übrigens nach ihm auch in einem sehr xylolarmen Damarharz erhalten, und zwar wird dann die Blaufärbung von den eosinophilen Granulationen wesentlich länger festgehalten als von den neutrophilen. Für den Ausfall der Reaktion ist es gleichgültig, ob man die Präparate zuerst in diese oder in jene Lösung bringt, oder ob man ein Gemisch von gleichen Teilen beider Lösungen verwendet. Gewebsschnitte werden nach Einwirkung der Reagenzien einfach in Wasser abgespült und darin auch untersucht. Gewöhnlich zeigen Schnitte mit positiver Reaktion schon makroskopisch eine deutliche Blaufärbung, als deren Grundlage sich dann bei mikroskopischer Untersuchung die feinkörnige Protoplasmafärbung der darin enthaltenen Leukozyten erweist. Blut- und Organausstriche müssen jedenfalls mikroskopisch untersucht werden. Außer den Leukozyten der Granulozytenreihe geben nur die Speicheldrüsenzellen und ein Teil der Milzpulpazellen eine analoge Blaufärbung.

Seither hat W. Schultze**) noch zwei Abänderungen der Vorschrift zur Anstellung der Oxydasereaktion angegeben, von welchen sich die Vorschrift B ihrer Einfachheit und raschen Durchführbarkeit wegen besonders empfiehlt. Zur Verwendung gelangt hier anstatt des schwer löslichen α-Naphthols das

*) Fol. haemat. Bd. V. H. 1, 1908.
**) Münchner med. Wochenschr. 1910, Nro. 42.

β-Naphtholnatrium (Mikrozidin Merck) in einer 2% igen Lösung und eine 1%ige Lösung von salzsaurem Dimethyl-p-Phenylendiamin, welche Lösungen zu gleichen Teilen gemischt werden. Die Mischung ist trübe, durch Filtration aber leicht zu klären. Die Granula färben sich in ihr sattgrün; bei Behandlung mit Wasser geht die Farbe bald in ein tiefes Violettschwarz über.

Gleichzeitig stellt Schultze gegenüber dem gemachten Einwande, daß seine Reaktion nichts für die oxydierenden Eigenschaften der Granula beweise, der allerdings durch Oxydation entstehende Farbstoff vielmehr die Fettröpfchen der Zellen färbe, fest, daß sich Fett und Lipoidsubstanzen in einem ganz anderen rötlichen Tone färben als die Granula, und daß diese selbst die Träger des oxydierenden Fermentes sein müssen.

Anschließend hieran will ich noch bemerken, daß K. Kreibich*) eine weitere Oxydase-Reaktion der Leukozytengranula entdeckt hat, welche sich als eine Braunfärbung der Granula bei 1—2 stündiger Behandlung von Organschnitten (Formolfixation) und von Blutausstrichen mit einer 1‰ igen Adrenalinlösung darstellt. Außerdem gelang die Reaktion auch mit Pyrogallol gut, schwächer mit Resorzin und Hydrochinon.

Als sehr brauchbar für die Anstellung einer Oxydasereaktion im Blutausstriche hat sich uns auf meiner Abteilung das von Kreibich angegebene Verfahren mit benzidinmonosulfosaurem Natron und Perhydrol erwiesen. Man stellt sich eine 1—2% ige Lösung des von der Firma Adler in Karlsbad gelieferten benzidinmonosulfosauren Natrons mit warmem Wasser her und setzt zu einem Färbeschälchen davon einen Tropfen einer sehr verdünnten Perhydrollösung (2—3 gtt. 30% iges Perhydrol Merck auf 10 cm³ Wasser) zu; in diese Mischung legt man das mit Formol fixierte Blutpräparat 1—2 Minuten und kontrolliert das Eintreten der Reaktion unter dem Mikroskope. Es treten im Protoplasma der Granulozyten und der Myeloblasten bläuliche oder bräunliche Körnchen auf, während das Protoplasma der Lymphozyten und alle Kerne ungefärbt bleiben. Bei Einschluß in Benzolkolophonium halten sich die Präparate nur einige Tage. — Wir haben prachtvoll positive Reaktion in den eigenartigen splenoiden Zellen zweier Fälle von akuter myeloider (myeloblastischer) Leukaemie erhalten, während die

*) Wiener klin. Wochenschr. 1910 Nro. 10 u. 11.

großen und kleinen Lymphozyten eines Falles von akuter lymphatischer Leukaemie völlig ungefärbt blieben.

Aus all dem eben Angeführten geht wohl zur Sicherheit hervor, daß sämtliche Zellen der Granulozytenreihe, mögen sie nun bereits im gewöhnlichen Sinne granuliert erscheinen oder nicht, und mögen sie neutrophile oder eosinophile oder basophile Körnung aufweisen, ein oxydierendes Ferment besitzen, welches an die Granula bzw., wenn solche noch fehlen, an den Protoplasmaleib der Zelle gebunden ist, solange sie unverändert erhalten bleiben, welches aber durch Zerstörung der Zellen in die Umgebung übergehen kann. Die Fermentnatur des oxydierenden Stoffes wird durch seine Beeinträchtigung oder Zerstörung bei Hitzeeinwirkung oder bei Einwirkung von Giften wie Blausäure (W. Schultze) sichergestellt.

Inwieweit die Leukozyten teilhaben an der Lieferung anderer Fermente, deren Tätigkeit mit den Oxydationsvorgängen im Organismus in Zusammenhang steht, ist noch unklar. Jedenfalls scheint ihre Bedeutung für die Lieferung von Katalase, eines Fermentes, welches das im Organismus stets sich bildende Wasserstoffsuperoxyd sofort wieder unter Freimachung von naszierendem Sauerstoff zersetzt, sehr gering zu sein. Der Einblick in alle diese Verhältnisse ist dadurch ungemein erschwert, daß der Grad der wahrnehmbaren Fermentwirkung durchaus nicht maßgebend ist für die Beurteilung der Menge vorhandenen Fermentes, weil dessen Wirkung durch die regelmäßig anwesenden hemmenden Stoffe des Blutplasmas in einem ganz unkontrollierbaren Ausmaße herabgesetzt oder auch ganz aufgehoben werden kann.

c) Proteolytische Fermente.

Eine große theoretische und praktische Bedeutung kommt hingegen wiederum den proteolytischen Fermenten zu, welche ebenfalls entweder ausschließlich oder doch weitaus überwiegend von den Zellen der Granulozytenreihe geliefert werden. Ihre Hauptrolle scheinen diese Fermente in der Pathologie bei der Verflüssigung und Aufsaugung plastischer und zellreicher eitriger Exsudate zu spielen. Sie haben fast durchwegs tryptischen Charakter, gelangen also bei alkalischer Reaktion der Medien zur Wirkung; nur in geringen Spuren wurde von Erben*) im Blute myeloid-leukaemischer Kranker auch ein peptisches Ferment nachgewiesen.

*) Zeitschr. für Heilkunde Bd. 24, Heft 2. 1903.

Im Eiter hat zuerst Leber 1891 das Vorhandensein eines die Gelatine verflüssigenden Leukozytenfermentes nachgewiesen und dieser Befund wurde später von allen Autoren für den gewöhnlichen leukozytenreichen Eiter bestätigt, während man fand, daß reiner, zellarmer tuberkulöser Eiter keine eiweißverdauende Fähigkeit besitzt. Sodann hat Friedrich Müller die Bedeutung eines proteolytischen Leukozytenfermentes für die Lösung pneumonischer Infiltrate erkannt, und endlich fanden Erben sowohl als O. Schumm*) als erste die tryptischen Fermente im Blute myeloid-leukaemischer Kranker, welche Feststellung später dahin ergänzt werden konnte, daß solche Fermente auch im leukozytotischen und im normalen Blute an die Leukozyten gebunden vorhanden sind, nur in viel geringerer Menge und daher viel schwerer nachweisbar. Seit dem Jahre 1906 haben hauptsächlich Müller und Jochmann**) durch ihre Untersuchungen unsere Kenntnisse bedeutend gefördert und zu weiteren Forschungen auf diesem Gebiete angeregt; wir verdanken ihnen die Feststellung der meisten wesentlichen Tatsachen auf diesem Forschungsgebiete. Müller und Jochmann bedienen sich für ihre Untersuchungen der sogenannten Löfflerplatte, einer mit (Rinder-)Blutserum und Traubenzucker-Bouillon versetzten Agarplatte. Auf diese tragen sie das zu untersuchende Material in kleinen Tröpfchen oder Partikelchen auf und bringen die Platte in eine konstante Temperatur von 50—56° C. Diese Temperatur stellt für die Fermentwirkung das Optimum dar, doch kann bei Abänderung in der Zusammensetzung der Platte (Erben) die Fermentwirkung auch bei gewöhnlicher Bruttemperatur festgestellt werden. Die Platten werden an jener Stelle, wo das Ferment durch Leukozytenzerfall frei wird, angedaut, es entsteht eine Delle. Einigen Unzukömmlichkeiten der Löfflerplatte weicht die von Mandelbaum***) vorgeschlagene Verwendung von Milch-Agarplatten (im Verhältnis 1:2 hergestellt) aus, in denen nach Aufbringung tryptisch wirkender Substanzen schon in ½ Stunde eine merkliche umschriebene Aufhellung der sonst ganz gleichmäßig weiß- bis gelblich-trüben Platten nachweisbar ist, die sich im Verlaufe

*) Hoffmeisters Beiträge, Bd. IV. 9. 11.

**) Münchner med. Wochenschr. 1906, Nro. 29. 31. 11. Außerdem. Jochmann u. Ziegler ebd. 1906, Nro. 42. S. weiters mehrere Referate über andere Arbeiten: Fol. haem. III. Heft 11-12, 1906, IV Heft 5. 1907. VII. Heft 3. 1909

***) Münchner med. Wochenschr. 1909, Nro. 13.

einiger weiterer Stunden verstärkt. Die Beobachtung muß auch hier bei ca. 56° C. erfolgen. Auch heute sind die Forschungen über die in Rede stehenden Fermente noch nicht vollkommen abgeschlossen, doch läßt sich das Wesentlichste bereits überblicken und in den folgenden Sätzen zusammenfassen.

Das eiweißverdauende Ferment ist im Organismus zunächst an die Zellen gebunden und wird nur durch deren Zerfall frei. Im Kreislaufe wird es unter gewöhnlichen Verhältnissen durch ein in verschiedener Menge im Blutplasma und Blutserum enthaltenes A n t i f e r m e n t gebunden und unschädlich gemacht. Auch das Studium dieses Antifermentes hat heute bereits eine gewisse Bedeutung gewonnen, insoferne als man eine Vermehrung bei einer Reihe von ganz verschiedenen Krankheiten fand, namentlich bei solchen, welche zu Kachexie führen. Man glaubte sogar, aus dem Funde erhöhten Antifermentgehaltes im Blute Karzinomatöser die Hoffnung auf eine spezifische Karzinom-Serumreaktion ableiten zu dürfen, doch hat sich diese Hoffnung als trügerisch erwiesen, da sich gesteigerter Antifermentgehalt z. B. auch bei Morbus Basewowi und Geisteskranken fand und weiters bei Infektionskrankheiten mit erhöhtem Leukozytenverbrauch (Pneumonie, aber auch Abdominaltyphus); und beinahe selbstverständlich bei myeloider Leukaemie. Ich brauche zur Erklärung dieser Befunde nur darauf hinzuweisen, daß außer den Leukozyten auch eine ganze Reihe anderer Organzellen des Körpers tryptische Fermente enthalten und liefern, daß bei deren gesteigertem Zerfall also vermehrte Mengen solchen Fermentes in den Kreislauf werden gelangen können und dann naturgemäß die Bildung größerer Antifermentmengen anregen werden. Diese Frage ist aber noch zu sehr im Gären, als daß ich weiter darauf eingehen könnte. Bemerken will ich nur, daß J o c h m a n n *) den Gedanken ausspricht, es könne das bei der reinen myeloiden Leukaemie zeitweilig bestehende Fieber auf eine relative Unzulänglichkeit von Antifermentbildung zurückgeführt werden, da das proteolytische Ferment als solches nach Tierversuchen imstande ist, Fieber zu erzeugen. Diese Fähigkeit wird übrigens von anderer Seite bezweifelt.

Von den Leukozyten scheinen nach den bisherigen Beobachtungen nur die Zellen der Granulozytenreihe und von ihnen

*) Fol. haemat. Bd. VII. H. 3, S. 200, 1909.

speziell die Neutrophilen ein proteolytisches Ferment zu bilden und zu liefern, außer ihnen zumeist auch noch die granulär noch nicht oder kaum andeutungsweise differenzierten Myeloblasten der akuten myeloiden Leukaemien. Dagegen konnte in den Lymphozyten und dem rein lymphadenoiden Gewebe das Vorhandensein des Fermentes bisher noch niemals nachgewiesen werden. Lymphozyten scheinen vielmehr, wie bereits oben erwähnt, die Proteolyse direkt zu hemmen. Bemerkenswert ist, daß außer beim Menschen nur bei Affe und Hund, welche beide allein eine neutrophile Spezialkörnung der Leukozyten besitzen, das Vorhandensein eines proteolytischen Fermentes im Blute nachgewiesen werden konnte, während es bei Kaninchen und Meerschweinchen, welche bekanntlich eine amphophile Spezialkörnung aufweisen, nicht gefunden wurde. Außer den Blutleukozyten enthalten natürlich auch die betreffenden Leukozytenarten in den Organen, speziell in den Blutbildungsstätten das proteolytische Ferment; es findet sich also reichlich im normalen Knochenmarke, aber auch in der normalen Milz, was theoretisch nicht ohne Belang ist. In großen Mengen konnte das Ferment natürlich in myeloid-leukaemisch veränderten Organen, insbesondere in Knochenmark und Milz, unter diesen Umständen aber allerdings auch in Lymphdrüsen nachgewiesen werden.

Jochmann und Ziegler*) schließen aus der Gesetzmäßigkeit dieser Befunde, daß eine strenge biologische Trennung zwischen den Zellen der Lymphozyten- und der Granulozytenreihe bestehe, und verwerten diese Beobachtungen zu Gunsten der dualistischen Lehre im Sinne einer völligen Artverschiedenheit beider Zellsysteme. Gegen solche weitgehende Folgerungen aber erheben sehr entschieden Hirschfeld, Pappenheim, Brugsch und Grawitz**) Einsprache, und es läßt sich nicht leugnen, daß es zu weit ginge, die Anschauung von einer Artverschiedenheit der Zellen gerade auf diesen Funktionsunterschied zu gründen. Vor allem spricht der Umstand, daß von sonst biologisch gleichwertigen spezialgranulierten Zellarten verschiedener Tierrassen nur die Neutrophilen eine Fermentreaktion geben, dagegen, daß es sich hierbei um einen durchaus wesentlichen Artcharakter handelt. Bleiben

*) l. c.
**) Fol. haemat. Bd. VII. H. 3. S. 200 ff. 1909.

wir also vorläufig lieber bei der Feststellung der bisher gefundenen Tatsachen und warten wir mit weiteren Schlußfolgerungen noch geduldig zu; vielleicht gelingt es feineren Untersuchungsmethoden, geringe Mengen gleicher Fermente auch in den amphophil granulierten Kaninchen- und Meerschweinchenleukozyten und am Ende gar auch in den Lymphozyten nachzuweisen!

d) Lipase u. Diastase.

Soviel über die Frage des proteolytischen Leukozytenfermentes, das mit dem oxydierenden das bestbekannte und studierte Enzym dieser Zellen darstellt. Gewiß aber sind diese beiden nicht die einzigen unseren Zellen zukommenden Fermente; sicher dürfte zunächst das Vorhandensein eines fettspaltenden (Lipase) und eines amylolytischen Fermentes (Amylase oder Diastase) sein, da man solche Stoffe bereits im Eiter vorfand und sie auch sonst den tryptische Stoffe liefernden Zellen zukommen. Die Gegenwart eines diastatischen Fermentes im Blutserum ist zweifellos sichergestellt. Es frägt sich nur, ob es in das Serum von den Leukozyten geliefert wird. Haberlandt*) ist geneigt anzunehmen, daß dies wenigstens zum Teile der Fall sei.

3) Funktionelle Verwerfung der Fermentwirkungen.

a) bei der Nahrungs-Assimilation.

Vermöge dieser Ausstattung mit Fermentwirkungen verschiedener Art sind die Leukozyten, insonderheit die Neutrophilen, gewiß zu einer vielseitigen Tätigkeit im vegetativen Haushalte des Organismus befähigt und es liegt nahe, sie mit der Verwertung und weiteren Umsetzung der von den Verdauungsorganen dem Organismus gelieferten Nutzstoffe in direkten Zusammenhang zu bringen, umsomehr, als ja das Auftreten einer Leukozytose im Anschlusse an die Zufuhr eiweißreicher Mahlzeiten eine trotz aller Unklarheiten nicht wegzuleugnende Tatsache ist. Die Unklarheiten und Widersprüche rühren wohl zum größten Teile daher, daß man die klinische Beobachtung mit ihren großen Schwankungen und anscheinenden Unstimmigkeiten lange vorher zur Verfügung hatte, ehe man von der Art der funktionellen Betätigung der Leukozyten nur halbwegs klare Vorstellungen haben konnte. Die ganze Frage wird neu zu bearbeiten sein, sobald einmal die Lehre von den funktionellen Fähigkeiten und Werten der Leukozyten einen gewissen Abschluß erreicht hat, bzw. wird das Verhalten der Leukozyten bei der Verdauung neue Streiflichter auf diese Funktion zu

*) Pflügers Archiv, Bd. 132, s. Fol. haemat. IX. Ref. H. 4, S. 389.

werfen vermögen. Schon heute scheint festzustehen, was auch weiter oben gelegentlich angedeutet wurde, daß die Neutrophilen speziell auf die Resorption der Abkömmlinge einer an tierischem Eiweiß reichen Nahrung reagieren. Da wir doch zum größten Teile nicht Menschenfresser sind, bleiben wir auf die Ernährung mit artfremden Eiweißkörpern angewiesen, welche nach den Lehren der Immunitätsforschung an sich und in ihren Abkömmlingen als Gifte wirken, vielfach in analoger Weise wie etwa die von parasitären Bewohnern des Organismus gelieferten giftigen Stoffwechselprodukte oder deren eiweißartige Leibessubstanzen.

Es scheint mir nach dem ganzen sonstigen biologischen Verhalten der Granulozyten geradezu als ausgeschlossen, daß sie b l o ß als Träger etwa vom Darmtrakte aus in die Blutbahn resorbierte Eiweißstoffe aufnehmen und unverändert wieder abgeben; sie sind für Lastträgerdienste viel zu hoch organisiert und mit zu differenten Fähigkeiten ausgestattet. Ihre Tätigkeit wird wohl auch hier, abgesehen von bloßem Übertragen, in einer aktiven Mitarbeit bei der Assimilation gewisser Nahrungsstoffe bestehen, vermöge welcher diese einerseits ihres Giftcharakters entkleidet und andererseits zugleich der unmittelbaren Ausnützung durch die Gewebe des eigenen Organismus zugänglich gemacht werden. Für solche Arbeitsleistung befähigt unsere Zellen vor allem ihr Reichtum an den besprochenen und in verschiedener Richtung wirksamen Fermenten; es ist ja bezüglich andersartiger Stoffe auch längst nachgewiesen und sichergestellt, daß die Leukozyten imstande sind, flüssige und feste Körper nicht nur in sich aufzunehmen, sie an andere Orte zu tragen und dort abzulagern, sondern sie auch nach Bedarf im Sinne einer Assimilation weiter zu verarbeiten. Französische und deutsche Autoren haben z. B. nachgewiesen, daß eine ganze Anzahl von Medikamenten von den Leukozyten aufgenommen und an Stellen, wo ihre Wirksamkeit erwünscht ist, wieder abgegeben werden können: so die Quecksilber- und Jodpräparate, Strychnin und Atropin, Lezithin, Eisen, Blei und Salizylsäure*). Und bezüglich des Eisens behaupten A r n o l d und H e s s e, daß es nicht nur in flüssiger und fester Form von den Leukozyten aufgenommen, weitergetragen und an geeignetem Orte wieder abgegeben werden kann, sondern daß es in ihnen auch zum synthetischen Aufbau eisenhaltiger Granula verwendet werde.

*) S. diesbezüglich Jaques Carles: Fol. haem. II. Nr. 4, 1905

Analoge Vorgänge dürften sich wohl auch bezüglich mancher ähnlicher Stoffe abspielen, wenn auch die Vorgänge selbst noch der Erforschung harren.

b) bei Körperarbeit.

In doppeltem Sinne vermag wohl auch die Tätigkeit der Leukozyten, und hier geradezu ausschließlich der Neutrophilen, bei jeder aktiven Betätigung und Arbeitsleistung des Körpers, insbesondere bei der Muskelarbeit gedeutet zu werden. Daß die neutrophilen Leukozyten hiebei eine für die klaglose Leistungsfähigkeit des Organismus sehr bedeutungsvolle Rolle spielen, unterliegt nicht dem mindesten Zweifel, und das drückt sich direkt aus in der vollkommen gesetzmäßigen Konstanz einer verschieden starken Zunahme der neutrophilen Zellen im kreisenden Blute während der täglichen Arbeitsleistung des Körpers. Je stärker diese, desto größer ist im allgemeinen die Zahl der Neutrophilen, während sie bei möglichster und lange innegehaltener Ruhe gesetzmäßig ihren niedrigsten Stand erreicht. Ein großer Teil der später zu besprechenden physiologischen Tagesschwankungen der Leukozytenzahl ist gewiß auf die Muskeltätigkeit im täglichen Leben zurückzuführen und ebenso manche der noch zu besprechenden physiologischen Leukozytosen: z. B. jene bei großer körperlicher Anstrengung, großen Marschleistungen, während der Entbindung. Wenn G r a w i t z *) meint, damit eine neue Funktion der Granulozyten entdeckt zu haben, so ist er jedenfalls auffällig spät zu dieser naheliegenden Überzeugung gekommen. Ich lehre das seit einer Reihe von Jahren in meinem Kolleg und bin dabei durchaus der Meinung, nur etwas ausgesprochen zu haben, was allen denkenden Beobachtern der alltäglichen physiologischen Vorkommnisse längst als selbstverständlich erscheint.

So unzweifelhaft die besprochene Tatsache der Zunahme der Neutrophilen bei muskulärer Tätigkeit ist, so können wir doch über ihre funktionelle Bedeutung zwischen zwei Möglichkeiten keine klare Entscheidung treffen. Man kann sich ja auf der einen Seite vorstellen, daß sie bestimmt sind, jene für den Gesamtorganismus schädlichen Produkte des Muskelstoffwechsels, für welche W e i c h h a r d t den Namen «Ermüdungstoxine» gebildet hat, durch eine offenkundig fermentative

*) Fol. haem. Ref. Bd. IX. H. 2. S. 173-174, (Berl. haematol. Ges.) u. D. med. Wochenschr. 1910, Nro. 20.

Tätigkeit unschädlich zu machen. Daß es sich nur um eine «scheinbare Leukozytose» handeln könne, wie Grawitz seiner eigenen Angabe nach bis 1910 annahm, habe ich niemals ernsthaft in Erwägung gezogen, weil schon die Einseitigkeit der Leukozytenzunahme eine solche Auffassung ausschließt. Meiner Meinung nach dürfte auch nicht der Zutransport von Nährstoffen für die Muskeln, sondern die Unschädlichmachung der Muskelstoffwechselprodukte die hauptsächliche Aufgabe der Neutrophilen bei der körperlichen Arbeitsleistung darstellen, sodaß sie im wesentlichen hier wie bei der Verdauung und bei den gleich zu besprechenden pathologischen Vorgängen eine fermentativ-antitoxische Wirkung entfalten würden.

Auf diesem Wege kommen wir nun wieder zu der anscheinend für die Pathologie bedeutungsvollsten funktionellen Betätigung der Leukozyten, welche der Bekämpfung der verschiedenen von außen in den Organismus eindringenden Schädlichkeiten, insbesondere dem Kampfe gegen infektiöse Keime und deren Gifte gewidmet ist. Ich habe schon oben dargetan, daß hier die Leukozyten, speziell die Granulozyten und von ihnen anscheinend hauptsächlich die Neutrophilen, aktiv in den Kampf eingreifen, und zwar nach der Überzeugung aller maßgebenden Forscher auf dem Gebiete der Immunitätslehre als die Träger einer Fermentwirkung.

c) bei der Bekämpfung bakterieller Erkrankungen.

Sie haben in zweierlei Hinsicht Bedeutungsvolles zu leisten. Einerseits müssen sie den Bakterien selbst an den Leib gehen, sie in ihrer Lebenstätigkeit schädigen und zugrunde richten; man nennt das ihre bakterizide Funktion. Andererseits müssen sie bestrebt sein, die von den Bakterien bereits gebildeten Gifte, welche entweder lokal geblieben sind oder bereits frei im Organismus kreisen, unschädlich zu machen vermöge ihrer antitoxischen Funktion. Beide Funktionen greifen natürlich innig ineinander; und je nach der Eigenart der Bakterien, die einmal vorwiegend hochgiftige Stoffwechselprodukte, Toxine, in ihre Umgebung abstoßen, ein andermal aber hauptsächlich durch ihre an den Bakterienleib geknüpften Proteine (Endotoxine) schädlich wirken, wird einmal dieser, einmal jener funktionellen Betätigung die Hauptrolle zufallen. Eine reinliche Scheidung besteht wohl dann sicher nicht und eine scharfe Trennung wird sich für die Dauer überhaupt kaum aufrecht erhalten lassen,

Aber ich will lieber nicht auf ein fremdes Gebiet übergreifen, sondern streng bei der Sache bleiben.

Schon oben habe ich gezeigt, daß auch die Lymphozyten und der lymphatische Apparat als Ganzes bei der Bakterienbekämpfung eine Rolle spielen, vielleicht der Hauptsache nach in bakterizidem Sinne. Absolut streng ist sicherlich die Arbeitsteilung nicht, aber es läßt sich doch schon jetzt eine gewisse Gruppierung unter den Bakterien mit einer Zuteilung an das lymphadenoide oder das myeloide System durchführen, wenigstens in dem Sinne, daß in dem betreffenden Falle überwiegend das eine System bei der Infektionsbekämpfung beteiligt ist. Ich habe die den adenoiden Apparaten zugeteilte Gruppe schon oben erwähnt und füge hier an, daß der neutrophilen Kampfreihe vor allem die Hauptmasse der akuten Kokkeninfektionen zufällt, sowie überhaupt die akut mit schwerer lokaler Schädigung und schwerer Allgemeinreaktion einhergehenden bakteriellen Erkrankungen irgendwelcher Art.

Vielleicht kommt es weniger auf die Art des Erregers an, als darauf, ob er stürmisch und mit starker Giftwirkung, mit großer Virulenz, mit schwerer Gewebsschädigung auftritt, oder ob er mehr langsam und schleichend mit allmählich sich verstärkender, summierender Reizwirkung seine Gifte entfaltet. Wir sehen ja, wenigstens zum Teile, bei derart verschiedener Einwirkung auch anatomisch und klinisch durchaus verschiedene Resultate: einmal Abszeßbildung, eitrige Exsudation, diphtheritische Beläge und Nekrose, ein andermal Bildung von Granulationsgeschwülsten verschiedensten Umfanges und serös-lymphozytäre oder nur fibrinöse Exsudation. Bei den ersteren Fällen neutrophile Leukozytose im Blute, oder bei höchster Virulenz Unterdrückung jeglicher leukozytären Reaktion und schwere Schädigung der kreisenden Elemente, bei den letzteren aber im Blute überhaupt nur eine ganz schlappe leukozytäre Reaktion oder anscheinend gar keine. Es dürfte also wohl die Art der Reaktion des Organismus im allgemeinen gegenüber bestimmten Bakteriengruppen deshalb einen bestimmten Charakter haben, weil eben auch die Einwirkungsart dieser Parasiten ihren durchschnittlich eigenartigen Charakter aufweist; bei Änderung des letzteren wird aber auch die Reaktion sich der Wirkungsweise der Schädlichkeit und insbesondere dem Grade der Reizwirkung anzupassen vermögen. Und so sehen wir wohl auch einen gewissen Wechsel der Reaktionsart

im Verlaufe einer und derselben Erkrankung, was sich namentlich bei der Beobachtung der zelligen Elemente von serösen Exsudaten zu erkennen gibt. In akuten Anfangsstadien oder überhaupt bei verhältnismäßig stürmischem Verlaufe sehen wir zahlreich, oftmals überwiegend Neutrophile, in schleichenden Spätstadien oder in den von vornherein schleichend einsetzenden Fällen überhaupt weitaus überwiegend Lymphozyten und größere einkernige Elemente.

b) Gegenüber tierischen Parasiten und [illegible] Giftstoffen

Aber auch unter den Granulozyten ist da sicher eine Arbeitsteilung zu verzeichnen, wenigstens folgen sie zweifellos ganz verschiedenen Gesetzen. Die Hauptrolle fällt gewiß bei der antitoxischen, bakteriziden und phagozytären Bekämpfung der Infektionen und auch mancher Intoxikationen den Neutrophilen zu. Anders scheint es bei tierischen Parasiten zu stehen. Wenigstens löst eine ganze Reihe von ihnen bei Eintreten einer den Organismus schädigenden Wirkung eine eosinophile Reaktion aus. Ich brauche von den Wurmerkrankungen nur an die Trichinose und an die Ankylostomiasis zu erinnern; aber auch die gewöhnlichen Taenien, dann der Echinokokkus, Askaris und Oxyuris pflegen in geringerem Grade und manchmal nur lokal die gleiche Reaktion zu erzeugen. Eine Ausnahme dürfte nur der Bothriozephalus latus machen.

Eine ähnliche Reaktion zeigt auf der anderen Seite eine ganze Anzahl von offenkundig toxischen Erkrankungen, bei denen zwar die Quelle der Toxinwirkung noch unklar ist, wahrscheinlich aber in abnormen chemischen Vorgängen im Haushalte des Organismus selbst, der ja schließlich auch ein tierischer ist, zu suchen sein wird. Ich denke hiebei an das Asthma bronchiale und verwandte sogenannte Sekretionsneurosen («eosinophile Diathese»), außerdem an eine große Anzahl von Hauterkrankungen wie Pemphigus, Urticaria, Prurigo usw., die alle während des Ausbruches und dann während der akuten Nachschübe oder der periodisch auftretenden akuten Krankheitsäußerungen überhaupt eine eosinophile Reaktion lokal und allgemein hervorrufen. Ähnlich verhalten sich schießlich, wenigstens hie und da, maligne Tumoren, wenn sie überhaupt an sich eine leukozytäre Reaktion erzeugen, und anscheinend auch manche von außen in den Organismus in therapeutischer Absicht eingeführte Stoffe, z. B. Kampher.

Ob die im Anschlusse an akute Infektionskrankheiten auftretende postinfektiöse Eosinophilie ebenfalls eine besondere

Aufgabe zu erfüllen hat oder nur, wie Naegeli meint, ein reaktives «Über das Ziel-Schießen» nach vorausgegangener Unterdrückung bedeutet, mag einstweilen dahingestellt bleiben. Jedenfalls kann die das Scharlach- und Masern-Exanthem begleitende Eosinophilie nicht in dem Sinne Naegelis gedeutet werden; in ihr haben wir vielmehr ebenso sicher wie in dem Hautausschlage selbst eine spezifische Reaktion des Organismus auf eine eigenartige Giftwirkung zu sehen.

VI. Hypothesen über die Funktion der Mastzellen u. d. großen einkernigen Leukozyten.

So gut wie nichts wissen wir in dieser Hinsicht über die Funktion von Mastzellen und großen einkernigen Leukozyten. Die ersteren spielen überhaupt im Blute allem Anscheine nach eine sehr untergeordnete Rolle, nicht nur wegen der geringen Zahl unter normalen Verhältnissen, sondern auch deswegen, weil eine wesentliche Vermehrung, die über ein ganz bescheidenes Maß hinausginge und auf eine bestimmte Inanspruchnahme seitens des Organismus hinzudeuten vermöchte, überhaupt niemals beobachtet wird. Wenn wir bei der chronischen und manchmal bei der akuten myeloiden Leukaemie eine starke Vermehrung dieser Elemente im Blute finden, so ist das wohl nicht der Ausdruck einer gesteigerten funktionellen Beanspruchung, sondern die förmlich passive Folge einer krankhaften Gewebswucherung, also an sich eine Teilerscheinung eines Krankheitsprozesses. Und sonst sind die Mastzellen sehr inaktiv; ich kenne leichte Vermehrungen auf 1—3% bei der Chlorose, bei Neoplasmen, insbesondere bei Anaemien infolge von Neoplasmen, dann bei Hautkrankheiten, wo sie sich in ihrem Verhalten annähernd den Eosinophilen anschmiegen. Sonst gefundene Vermehrungen stellen anscheinend nur zufällige und vereinzelte Beobachtungen dar, so z. B. bei paroxysmaler Haemoglobinurie und einzelnen Polyzythaemien. Rubinato*) fand eine innerhalb der für die Chlorose erwähnten Grenzen schwankende Vermehrung der Mastzellen wiederholt bei verschiedenartigen, besonders biliären Zirrhosen. Einen Schluß auf eine bestimmte funktionelle Betätigung der Mastzellen im Blute kann man hieraus wohl nicht ziehen, umsoweniger, als auch die Übung einer Phagozytose ihrerseits unbekannt ist.

Eine viel größere Rolle als im Blute scheinen die Mastzellen vielmehr im Gewebe zu spielen, und sie zeigen hier eine volle Unabhängigkeit von den Verhältnissen im Blute: die lokale

*) Fol. haemat. Bd. IV. Suppl. 2. 1907.

Gewebsreaktion im Gebiete der Bindesubstanzen dürfte ihr eigentliches Wirkungsfeld darstellen. Allbekannt ist ihr so häufiges und manchmal massenhaftes Auftreten bei chronischen Entzündungen, Granulom- und Schwielenbildungen verschiedenster Ätiologie. Sie sehen auch, was wenigstens ihre Kernform betrifft, in den Geweben etwas anders aus als die Mastzellen des Blutes; daß man aber deswegen eine grundsätzliche Trennung zwischen Blut- und Gewebsmastzellen vornehmen und die beiden als ganz verschiedene Elemente hinstellen will, ist meiner Auffassung nach unberechtigt. Die Kernform paßt sich dem Charakter des Wirkungskreises an, das Wesentliche aber bleibt die spezifische Differenzierung des Protoplasmas, und diese ist die gleiche in den Geweben wie im kreisenden Blute. Ich komme auf diese Frage später bei der Besprechung der Entzündungsvorgänge noch einmal zurück.

Ob die großen einkernigen Leukozyten mit der Bekämpfung von Infektionen im Sinne einer bakteriziden oder antitoxischen Funktion etwas zu tun haben, ist noch völlig ungeklärt; ebenso wie sie bis in die letzten Jahre in morphologischer Hinsicht ein Stiefkind der Haematologie waren, so sind sie es noch bis heute bezüglich ihrer Funktion. Sicher haben auch sie eine wohlumschriebene Aufgabe; daß wir sie noch nicht kennen, berechtigt uns aber nicht, ihnen eine selbständige Daseinsberechtigung abzusprechen. Wie es mit der Phagozytose steht, ist dank der ungeordneten Namengebung ebenfalls noch eine unklare Sache; allerdings auch wohl deshalb, weil es bisher nicht einwandfrei gelungen ist, die Bedeutung der oft sehr zahlreichen großen einkernigen granulationslosen Zellen in Exsudaten und anderen Entzündungsprodukten — ich sehe von den sicheren Endothelien natürlich ab — festzustellen. Jedenfalls üben Zellen, welche morphologisch den großen einkernigen Leukozyten nahestehen und von ihnen wirklich oftmals morphologisch nicht zu trennen sind, eine sehr energische Phagozytose im Sinne der Makrophagen aus und ich zweifle nicht, daß der Sammelbegriff, welcher hinter diesem Namen steckt, auch einen beträchtlichen Teil echter großer einkerniger Leukozyten in sich schließt.

Es wäre aber eine ganz vergebliche Mühe, jetzt des weiteren über die Funktion der großen einkernigen Leukozyten Erwägungen anzustellen, solange deren Stellung im Leukozyten-

system überhaupt und speziell deren Zugehörigkeit zu dem einen oder anderen der beiden Leukozytenstämme und deren Beziehungen zu den einzelnen Zellformen dieser so heiß umstritten sind, wie gerade jetzt. Ich darf vielleicht nur einige Worte über meine diesbezügliche persönliche Auffassung auch an dieser Stelle sagen. Wie Sie wissen, halte ich die großen einkernigen Leukozyten für die physiologischen Alterungsstufen und unter normalen Verhältnissen beim erwachsenen Menschen wohl ziemlich sicher für die einzigen regelmäßigen Abkömmlinge der Naegeli' schen Myeloblasten, während die Granulozytenreihe sich allem Anscheine nach so gut wie ausschließlich durch Vermehrung der bereits granulär differenzierten myelozytischen Elemente erhält und ergänzt. Wenn es auch natürlich erscheint, daß der Organismus sich die am meisten proliferationsfähigen Stammelemente der Granulozyten für den Notfall nicht ausgehen läßt, so würde doch dadurch allein das Vorhandensein einer so großen Menge von undifferenziert alternden Abkömmlingen dieser Zellen im Blute, welche ja im Durchschnitte 4—8% der Gesamtzahl aller kreisenden weißen Blutkörperchen beträgt, nicht begründet erscheinen. Es würde das Vorhandensein der Stammformen in den Blutbildungsstätten genügen. Schon daraus scheint mir mit Notwendigkeit das Bestehen einer eigenen Funktion der großen einkernigen Leukozyten im kreisenden Blute hervorzugehen. Und wenn ich unter Bezugnahme auf die meines Erachtens zweifellose nahe Verwandtschaft unserer Zellen zu der neutrophilen Zellreihe und auf die vielfache Kongruenz in dem Auftreten beider z. B. bei infektiösen Erkrankungen die wahrscheinliche Betätigung der großen Einkernigen als Phagozyten in Rechnung ziehe und nochmals, wie schon oben, darauf hinweise, daß sich die Phagozytose aller Wahrscheinlichkeit nach als eine Unterstützung der im wesentlichen von den Neutrophilen ausgeübten antitoxischen Tätigkeit darstellt, so glaube ich mich nicht in einem wesentlichen Irrtume zu befinden, wenn ich die großen Einkernigen gewissermaßen als eine für den Organismus in Friedens- und Kriegszeiten unerläßliche Hilfstruppe, etwa als Train- und Sanitätstruppe des neutrophilen Heeres anspreche.

20. Vorlesung.

(Biologische leukozytäre Reaktionen. — Neutrophile Leukozytose und Leukopenie.)

Wenn wir nun schon sehr ausführlich über die Bekämpfung von Infektionen und Intoxikationen durch die Zellen der Leukozytenreihe gesprochen haben, so ist es nunmehr wohl auch unsere Pflicht, nicht nur die Tatsache dieses Kampfes festzustellen, sondern auch nachzuforschen, auf welche Weise und auf welchen Wegen die Kämpfer mobil gemacht werden, woher sie ihre Reserven beziehen, mittelst welcher Taktik sie den Kampf unter den außerordentlich verschiedenen Verhältnissen, welche da vorkommen, im Kreislaufe und außerhalb desselben durchführen, und schließlich auch, welche Folgen dieser Kampf wohl für sie selbst nach sich zieht. Das alles sind Fragen von der größten theoretischen und praktischen Bedeutung, die ich unmöglich ausschalten kann, bei deren Behandlung ich aber wohl gezwungen sein werde, Ihre Aufmerksamkeit ziemlich lange in Anspruch zu nehmen.

Allgemeines über Leukozytose und Leukopenie.

Halten wir uns zunächst an die Verhältnisse im kreisenden Blute.

Wesen der leukozytären Reaktionen.

Es ist eine uns seit langen Jahren durchaus geläufige Tatsache, daß die Zahl der im Blute kreisenden Leukozyten sich dem Bedürfnisse des Organismus anpaßt und demgemäß

unter normalen und krankhaften Verhältnissen in den weitesten Grenzen schwanken kann, wenn wir hiebei zunächst ganz absehen von jenen krankhaften Wucherungsprozessen in den Leukozytenbildungsstätten selbst, welche als solche eine Veränderung der Zellausschwemmung ins Blut bedingen. Die Hauptfunktion der Blutbildungsorgane ist eben die Zelllieferung ihrerseits an das kreisende Blut, und dieses wiederum bringt seinen Zellinhalt je nach Zweck und Bedarf entweder innerhalb oder außerhalb der Gefäße oder in beiden Richtungen zugleich zur Betätigung. Die Blutbildungsstätten gehorchen dabei ebensogut physiologischen und pathologischen Reizen wie andere Organe; wie die Leber ihre Galle und das Pankreas seinen Saft im Anschluß an die Nahrungseinfuhr liefert, wie die nervösen Zentren auf innere und äußere Reize hin in der für jedes einzelne spezifischen Weise reagieren, so antwortet das Blutbildungssystem auf adäquate Reize mit einer Vermehrung oder Verminderung der Zellausfuhr, und die ausgelöste biologische Reaktion wird eine verschiedene sein je nach der Art des Reizes, nach seiner Stärke und nach der habituellen oder augenblicklichen Reaktionsfähigkeit des getroffenen Organsystemes. Wirken durch längere Zeit gleichartige Reize ein, so wird das gereizte System sich diesem Zustande ebensogut anzupassen bestrebt sein, wie das Herz hypertrophiert, wenn es andauernd mehr zu leisten gezwungen ist. Es kann aber natürlich unter besonderen Verhältnissen ein teilweises oder gar ein vollkommenes Versagen des dem Reize unterliegenden Gewebes erfolgen. Dann bleibt die Anpassung aus und die Leistung wird dann für die Dauer dem Bedürfnisse nicht zu entsprechen vermögen.

Das sind lauter so selbstverständliche Dinge, daß man nicht demjenigen ein besonderes Verdienst zuschreiben kann, der einmal klar und deutlich ausspricht, was jeder logisch Denkende für unerläßlich hält, sondern sich wundern muß, wenn es noch Fachmänner gibt, welche diesen Tatsachen oder doch einem Teile von ihnen fremd gegenüberstehen. Wie man sich den Mechanismus der Reizwirkung vorstellt, ist dabei eigentlich von ganz untergeordneter Bedeutung; wir müssen aber auch auf diese Frage eingehen, weil sie der Gegenstand weitläufiger Erörterungen geworden ist.

Definition des Begriffes «Leukozytose».

Wenn wir von einer Reizwirkung sprechen, so erwarten wir dem geläufigen Wortsinne gemäß im allgemeinen als

Ergebnis eine Mehrleistung im Sinne der Funktion des vom Reize betroffenen Systems; in unserem speziellen Falle also eine Mehrleistung seitens des leukozytenliefernden Gewebes, eine vermehrte Einschwemmung leukozytärer Elemente in das Blut. Das ist ja auch tatsächlich in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle so, und *wir nennen eine derartige, durch Funktionssteigerung eines der Leukozytenbildungssysteme auf einen das Gewebe von außen her treffenden Reiz hin entstandene Erhöhung der Leukozytenzahl im kreisenden Blute ganz allgemein eine Leukozytose.* Ich bin mir der Schwierigkeit der Aufgabe, den Begriff «Leukozytose» zu umgrenzen, wohl bewußt und bin auch nicht überzeugt davon, daß ich die eben gegebene Formulierung für immer als die glücklichste beibehalten werde.

Die zwei wesentlichen Punkte der Definition scheinen mir zu sein: 1.) die Feststellung, daß es sich um eine *Funktionssteigerung* eines Leukozytenbildungssystemes handelt, und 2.), daß diese Funktionssteigerung nicht durch primäre krankhafte Proliferation der Elemente dieses Systemes, sondern durch einen sie *von außen*, d. h. von einer dem Gewebe selbst nicht zugehörigen Seite her treffenden Reiz ausgelöst wird. Diese Definition schließt also auf der einen Seite die sogenannten «*scheinbaren Leukozytosen*» aus, welche nur auf einer ungleichmäßigen Verteilung der Leukozyten im Kreislaufe, nicht auf einer funktionellen Mehrleistung der Leukozytenbildungssysteme beruhen, auf der anderen Seite aber auch die durch eine primäre hyperplastische Wucherung der leukozytären Elemente selbst bedingte Leukozytenvermehrung im kreisenden Blute, welche als integrierender Bestandteil dem Begriffe «*Leukaemie*» zuzurechnen ist. Wenn wir im gewöhnlichen täglichen Sprachgebrauche etwas laxer sind und jede Leukozytenvermehrung im Blute ohne Rücksicht auf ihre Entstehung als Leukozytose bezeichnen, so sollten wir uns jedesmal des Umstandes bewußt werden, daß wir eine Nachlässigkeit begehen. Auf der anderen Seite halte ich es ebenso wie *Grawitz* für unberechtigt und für unzweckmäßig, das einmal für Leukozytenvermehrung in der ganzen Welt eingebürgerte Wort Leukozytose begrifflich umzudeuten, es als Synonym für «Leukozytenzahl» zu gebrauchen und jede Vermehrung über die

Namengebung.

Grenzen der Norm als «H y p e r l e u k o z y t o s e» und jede Verminderung unter die Norm als «H y p o l e u k o z y t o s e» zu bezeichnen. Für Verminderung der Leukozytenzahl steht das von L ö w i t herrührende Wort «L e u k o p e n i e» in allgemeiner Verwendung und ich sehe nicht ein, warum man diesen kurzen und jedermann klaren Ausdruck durch die unschöne Wortbildung «Hypoleukozytose» ersetzen soll.

Wenn ich schon bei Begriffsbestimmungen bin, so will ich gleich ein paar weitere gebräuchliche und im folgenden wiederkehrende Namen umgrenzen. Man teilt die Leukozytosen gerne nach der Art der ausschließlich oder doch in der Hauptsache die Vermehrung der Gesamtzahl bedingenden Elemente ein und spricht von einer «n e u t r o p h i l e n Leukozytose», wenn die Gesamtvermehrung im wesentlichen durch Zunahme der neutrophilen Elemente bedingt ist, von einer «e o s i n o p h i l e n Leukozytose» und von einer «M a s t z e l l e n leukozytose», wenn die Gesamtvermehrung durch die betreffenden Zellarten, wenigstens der Hauptsache nach, hervorgerufen wird. Ich muß aber da gleich betonen, daß schon eine auch nur annähernd reine eosinophile Leukozytose eine Seltenheit ist und daß es eine wirklich reine Mastzellenleukozytose überhaupt nicht gibt. Wenn der letztere Name bisher angewendet worden ist, so geschieht dies immer mißbräuchlich für «eine Leukozytose mit Vermehrung der Mastzellen», und auch eine solche gibt es eigentlich kaum, wenn man eine w e s e n t l i c h e Vermehrung der Mastzellen fordert; denn die myeloide Leukaemie, bei welcher eine solche Vermehrung ausschließlich zur Beobachtung kommt, ist ja im obigen Sinne keine eigentliche Leukozytose. Es wird also wohl am zweckmäßigsten sein, das Wort Mastzellenleukozytose überhaupt nicht zu gebrauchen, sondern gegebenen Falles schlicht und einfach von einer «Vermehrung der Mastzellen im Blute» zu sprechen. Ebenso würde ich bitten, die Worte «Eosinophilie» und «eosinophile Leukozytose» strenge auseinander zu halten und das erstere Wort im Sinne einer «Vermehrung der Eosinophilen überhaupt», das letztere nur in dem engeren oben abgegrenzten Sinne zu gebrauchen; eine Eosinophilie kann also sowohl bei normaler als bei erniedrigter und erhöhter Leukozytenzahl bestehen und besteht auch häufig im leukaemischen Blute. Liegt eine Leukozytenvermehrung bedingt durch g l e i c h z e i t i g e Zunahme der neutrophilen und

der eosinophilen Zellen vor, so können wir diesen Befund ganz treffend als eine «gemischte neutrophil-eosinophile» oder «gemischte eosinophil-neutrophile Leukozytose» kennzeichnen; solche Befunde kommen gelegentlich bei malignen Tumoren sowie bei Wurm- und Hauterkrankungen vor.

Eine wesentliche Vermehrung der Lymphozyten im kreisenden Blute bezeichnet man im allgemeinen als «Lymphozytose», wobei wieder zu unterscheiden ist, ob die Vermehrung der Lymphozyten eine absolute oder eine relative oder beides ist, weiterhin, ob sie bei verminderter, normaler oder erhöhter Gesamtleukozytenzahl zur Beobachtung kommt. Alles das läßt sich durch geeignete Wortbildungen kurz und bündig ausdrücken, bezw. durch die vielfach gebräuchlichen Bezeichnungen: «absolute und relative Lymphozytose» und «Leukopenie mit relativer Lymphozytose». — Der Blutbefund der lymphatischen Leukaemie ist als «Lymphaemie» oder als «sublymphaemischer Befund» zu bezeichnen, je nachdem die Gesamtleukozytenzahl die Norm wesentlich überschreitet oder nicht. In voller Analogie dazu können wir den Blutbefund der myeloiden Leukaemie als «Myelaemie» bezw. als «submyelaemischen und myelaemischen Befund» kennzeichnen. Einen eigenen Namen für eine überwiegende oder ausschließliche Vermehrung der großen einkernigen Leukozyten haben wir nicht — und wir brauchen ihn nicht, weil ein solcher Befund isoliert und in bedeutungsvollem Ausmaße nicht zur Beobachtung kommt; würde er einmal gefunden, so könnte man ihn kurz wohl nur als «Splenozytose» bezeichnen. Hie und da hört man die Worte «Polynukleose» und «Mononukleose» und Pappenheim würde noch eine «Monozytose» anfügen — ein Wort so scheußlich wie das andere, teils falsch gebildet, teils unklar im Begriffe, alle zusammen in jedem Falle durchaus entbehrlich.

Wie entsteht eine Leukozytose?

Nach dieser im Interesse einer klaren Namengebung und Begriffsabgrenzung unerläßlichen Abschweifung kehren wir zu der Frage nach dem Entstehungsmechanismus der leukozytären Reaktionen, insbesondere der Leukozytosen zurück.

Der Vater des Namens und Begriffes Leukozytose, Rudolf Virchow, sah die Ursache jeder Leukozytose in einer Reizung der Lymphdrüsen. Damals bestand die Meinung,

daß alle Leukozyten eben als Lymphozyten in den Kreislauf gelangen und daß sich in diesem erst die übrigen Leukozytenarten aus den Lymphozyten entwickeln; von einer Trennung der Leukozyten in zwei Bildungssysteme und von der Bedeutung des Knochenmarkes als Blutbildungsorgan hatte man dazumal noch gar keine Ahnung. Virchows Vorstellungen waren also für die Kenntnisse jener Zeit durchaus berechtigt und entsprechen ja auch unserer heutigen Auffassung der Leukozytosen als einer biologischen Reaktion der Blutbildungsstätten auf Reize von auswärts. Sie mußten aber fallen, sobald Ehrlichs Gebäude der Leukozytenabstammung zur Geltung gelangte. Heute wissen wir, daß eine funktionelle Reizung der Lymphdrüsen, oder sagen wir besser des lymphatischen Apparates, wohl zu einer Lymphozytose, nicht aber an sich zu einer andersartigen Leukozytose zu führen vermag. Die Lymphozytose aber verdankt jedenfalls stets einer funktionellen Mehrleistung des lymphatischen Apparates ihre Entstehung, wobei es ganz belanglos ist, ob die Lymphozyten, wie Ehrlich meint, rein passiv aus ihren Brutstätten fortgeschwemmt werden, oder ob sie auch aktiv bei der Überführung aus dem Gewebe in den Kreislauf beteiligt sind. Jedenfalls ist ihnen die Fähigkeit zu solcher Beteiligung heute nicht mehr abzusprechen: sie besitzen eine wenn auch nur geringe amöboide Beweglichkeit und ihre Wanderungsfähigkeit durch Kapillarwandungen ist histologisch nachgewiesen worden. Es steht also der Möglichkeit einer aktiven Lymphozytose kein tatsächlicher Befund mehr entgegen, demnach auch keiner mehr der völligen Analogisierung der Lymphozytose mit einer sagen wir neutrophilen Leukozytose; es werden nur die Voraussetzungen beider und es werden den verschiedenen vitalen Eigenschaften beider Zellformen entsprechend jedenfalls auch die Mechanismen ihrer Entstehung einigermaßen verschieden sein.

»Positive u. negative Chemotaxis«.

Für die Erklärung der Leukozytosen aus der Granulozytenreihe hat durch Jahre die Lehre von der chemotaktischen Anlockung und Abstoßung der Zellen die ausschlaggebende Rolle gespielt. Man nahm an, daß gewisse chemische Körper imstande sind, einesteils die im Blute kreisenden Leukozyten an einen bestimmten Ort, wo sie zur Bekämpfung einer Schädigung gebraucht werden, anzulocken, anderenteils die Blutbildungsorgane zu einer vermehrten Ausschwemmung

von Leukozyten in den Kreislauf zu veranlassen — also p o s i t i v c h e m o t a k t i s c h zu wirken, während wieder andere chemische Stoffe die gegenteilige Wirkung: gewissermaßen eine Vertreibung der Leukozyten aus dem Kreislaufe und eine Hemmung der Ausschwemmung aus den Brutstätten, also eine n e g a t i v e C h e m o t a x i s zu üben imstande wären.

Wir können wohl heute in diesen Auffassungen, welche sich an Beobachtungen in der Botanik anlehnen, nicht mehr sehen als eine sinnfällige Umschreibung der Tatsache, daß bestimmte Leukozytenarten auf das Vorhandensein bestimmter Substanzen im Kreislaufe in einer ganz bestimmten Weise reagieren: Sind die kreisenden Substanzen derart beschaffen, daß gewisse Leukozytenarten imstande sind, sie im Interesse des Gesamtorganismus durch Produkte ihrer eigenen Lebenstätigkeit zu bekämpfen, d. h. sie chemisch zu binden, zu verändern und dadurch unschädlich zu machen, so wird ein gesteigerter Verbrauch der betreffenden Leukozytenarten im kreisenden Blute erfolgen; dem gesteigerten Verbrauche wird als biologische Reaktion eine gesteigerte Ausschwemmung der vorhandenen Leukozytenvorräte aus den Brutstätten, und dieser Ausschwemmung wird als weiteres Stadium der biologischen Reaktion bei längerer Dauer des Mehrbedarfes eine gesteigerte Zellneubildung und erforderlichen Falles auch eine räumliche Ausbreitung des ganzen Zellbildungsapparates folgen. Auf diese Weise haben wir uns nach dem heutigen Stande unseres Wissens eine Leukozytose durch «p o s i t i v e C h e m o t a x i s» zu erklären.

Ist aber das Kräfteverhältnis zwischen eingedrungener Schädlichkeit und Leistungsfähigkeit der Leukozyten ein anderes, derart, daß die letzteren durch die Giftwirkung der ersteren teils zerstört, teils förmlich funktionell gelähmt werden, dann wird sich die gleiche Wirkung auch auf die Leukozytenbildungsstätten übertragen und eine Unterdrückung der Zellausschwemmung und in weiterer Folge auch der Zellneubildung herbeiführen können. Es ist hier etwa so wie überall sonst bei der Giftwirkung auf organische Substrate: nicht zu große oder direkt kleine Giftdosen bilden ein Anregungsmittel zu gesteigerter Tätigkeit, zu große Dosen unterdrücken auch die normale und wirken lähmend. Eben dies ist in der Regel der Vorgang, welcher dem Schlagworte von der

«negativen Chemotaxis» entspricht; sein Ergebnis bezüglich Leukozytenzahl im kreisenden Blute ist eine Leukopenie.

Es liegen aber natürlich auch noch andere Möglichkeiten der Entstehung eines gleichen Befundes vor. Es ist ja durchaus möglich, daß es Gifte gibt, welche auch in geringer Konzentration im Sinne einer Unterdrückung der Zellausschwemmung und der Zellneubildung wirken, welche sich also von vornherein in der Art ihrer Einwirkung gegensätzlich verhalten. Und weiters kann es sein, daß zwar die Giftwirkung einen Ausschwemmungs- und Neubildungsreiz bedeutet, daß aber der Organismus überhaupt oder wenigstens augenblicklich nicht in der Lage ist, in der sonst üblichen Weise zu reagieren, daß also die Reaktion ganz ausfällt, verkümmert ist oder in einem anderen als dem gewöhnlichen Sinne erfolgt. Schließlich kann auch nach einer durch längere Zeit aufrecht erhaltenen normalen Reaktion der Organismus bezw. die betroffene Leukozytenbildungsstätte erschöpft werden und es kann infolge dessen eine früher vorhanden gewesene Leukozytose allmählich von einer Leukopenie abgelöst werden.

Um nun von allgemeinen Leitsätzen auf ganz konkrete Verhältnisse übergehen zu können, halte ich es für geboten, die beiden fast allein in Betracht kommenden Formen echter Leukozytose, die neutrophile und die eosinophile, gesondert vorzunehmen und die über ihre Entstehung und Bedeutung ausgesprochenen Anschauungen auf Grund des vorliegenden Tatsachenmateriales kritisch zu erörtern.

Die neutrophile Leukozytose und Leukopenie.

Definition und Abgrenzung.

Als neutrophile Leukozytose bezeichnen wir eine Vermehrung der Gesamtleukozytenzahl in der Raumeinheit des kreisenden Blutes, hervorgebracht in der Hauptsache durch eine Zunahme der neutrophilen Elemente infolge gesteigerter Ausschwemmung und bei längerer Dauer auch infolge gesteigerter Neubildung seitens ihres Bildungsapparates. Es werden also bei jeder neutrophilen

Leukozytose die Neutrophilen sowohl prozentisch als absolut deutlich vermehrt sein müssen, und je stärker die Leukozytose, desto mehr wird diese Übermacht der Neutrophilen in den Vordergrund treten müssen. Bei leichteren Formen beträgt der Verhältniswert der Neutrophilen manchmal nur 70—75%, zumeist aber auch hier schon 75—80%; in schweren Fällen steigt ihre Zahl bis auf 90 und 95% und selbst noch höher empor.

Eine Begrenzung der absoluten Leukozytenzahl nach oben gibt es bei der Leukozytose nicht und die Abgrenzung nach unten ist eine ziemlich willkürliche, weil eben, wie wir bei der Besprechung der physiologischen Schwankungen im Blute sehen werden, die obere Grenze der Normalzahl keine feste ist. Man hat sich daran gewöhnt, von einer Leukozytose im allgemeinen dann zu sprechen, wenn die Gesamtzahl der Leukozyten den Wert von 10000 im mm³ übersteigt. Das ist ja ein brauchbarer Grenzwert; wir müssen aber in Betracht ziehen, daß mitunter physiologischerweise höhere Leukozytenzahlen beobachtet werden, welche man dann als «physiologische Leukozytosen» zu bezeichnen pflegt, auch wenn sie nicht allen Kriterien einer echten Leukozytose entsprechen, indem sie z. B. nur durch Zustandsänderungen im Ablaufe der Zirkulation oder im Tonus der Gefäße bedingt sind. Auf der anderen Seite muß uns auch immer gegenwärtig bleiben, daß die Leukozytenverhältnisse im Blute auch innerhalb der normalen Gesamtzahlenwerte schwer pathologisch verändert sein können, daß z. B. die morphologischen Befunde und die relativen Zahlenverhältnisse einer pathologischen neutrophilen Leukozytose auch bei normaler Gesamtleukozytenzahl in typischester Weise bestehen können. Einen solchen Befund sollte man dann als «pathologische Neutrophilie bei normaler Gesamtzahl» bezeichnen, vollkommen in gleichem Sinne, wie ich das oben für die Abgrenzung der Begriffe Eosinophilie und eosinophile Leukozytose dargetan habe.

Für die Abgrenzung des Begriffes der neutrophilen Leukozytose ist weiters weder ihre Dauer noch die Beschaffenheit der vermehrt kreisenden neutrophilen Zellformen von ausschlaggebender Bedeutung, wie von mancher Seite in ungenügender Würdigung des Wesens dieser Erscheinung

angenommen wird. Eine Leukozytose kann monatelang dauern und länger; allerdings ist sie zumeist eine «vorübergehende» Erscheinung, weil eben die ihr zugrunde liegenden Schädigungen entweder vorübergehen oder zum Tode führen. Das Wesen einer Leukozytose als solcher würde aber nicht im mindesten verändert werden, wenn sie ein ganzes Leben hindurch bestünde. Ebensowenig kann der morphologische Charakter der im Blute in vermehrter Zahl kreisenden neutrophilen Zellen für die Auffassung des Zustandes als einer Leukozytose maßgebend sein. Es ist ja richtig, daß bei der neutrophilen Leukozytose beinahe immer die polymorphkernigen Elemente der neutrophilen Zellreihe die Hauptrolle spielen, indem entweder ganz allein sie oder doch sie in beherrschender Mehrzahl in den Kreislauf gelangen; das gilt aber unter gewissen Umständen auch für die myeloid-leukaemische Leukozytenvermehrung im Blute. Auf der anderen Seite gibt es Leukozytosen ganz verschiedenen Ursprunges, bei denen zeitweilig oder dauernd eine sehr große Zahl von Myelozyten im Blute kreist, derart, daß diese 10, ja 20 und 25% der Neutrophilen oder gar der Gesamtleukozytenzahl ausmachen; ich brauche nur auf ganz besonders schwere infektiöse oder toxische Leukozytosen oder auf jene bei metastatischer Karzinose des Knochenmarkes hinzuweisen.

In Fällen der letzteren Art kann allerdings die Differentialdiagnose aus dem Blutbilde allein hie und da einmal, namentlich bei flüchtiger und unvollständiger Untersuchung, auf gewisse Schwierigkeiten stoßen, die aber mehr theoretisch konstruiert als praktisch zu fürchten sind. Es würde mich hier zu weit führen, wollte ich eine Aufzählung aller der vielen differentialdiagnostischen Merkmale versuchen; dazu wird sich später Gelegenheit ergeben. Hervorheben will ich nur, daß es sich hier wohl ausnahmslos um eine Neutrophilie des Blutbildes handelt, nicht um eine gemischte Zellausschwemmung aller Elemente des myeloiden Gewebes wie bei der Myelaemie, und weiterhin, daß doch nicht das Blutbild als solches allein, sondern stets im Zusammenhange mit dem klinischen Befunde der Beurteilung zu unterwerfen ist. Das muß überhaupt unter allen Umständen unser unverrückbarer diagnostischer Grundsatz bleiben: Nicht ein noch so wertvolles Symptom allein, sondern das klinische Gesamtbild

ist entscheidend für die Diagnose. Nichts ist in der ganzen klinischen Haematologie schwerer zu beurteilen und nichts erfordert größere persönliche Erfahrung und Sachkenntnis, als die diagnostische Verwertung der Leukozytenbefunde, insbesondere bei infektiösen Erkrankungen. Es ist da in ganz unverantwortlicher Weise gesündigt worden und wird es noch, indem sich Ärzte, die über gar keine persönliche Erfahrung verfügen, einfach auf Zahlenbefunde von oftmals zweifelhafter Güte hin zu den weitgehendsten Schlüssen verleiten ließen und lassen; hüten Sie sich, meine Herren, davor, in einen gleichen Fehler zu verfallen! Ehe man über solche Fragen urteilen darf, muß man das ganze Gebiet der physiologischen Leukozytenschwankungen beherrschen und ebenso in der Beurteilung der Morphologie pathologischer leukozytärer Reaktionen zu Hause sein, man muß aber auch überhaupt über ein klares diagnostisches Denken verfügen, das den Wert der einzelnen Symptome gegeneinander abzuwägen und das ganze Material kritisch zu sichten vermag: einem schlechten Diagnostiker werden auch gute Leukozytenbefunde nicht auf die Beine helfen!

Die infektiöse Leukozytose und Leukopenie.

[illegible] über ihre Entstehung

Aber ich hatte ja gar nicht vor, jetzt über die Diagnose und die differentialdiagnostische Bedeutung der neutrophilen Leukozytose zu sprechen, sondern über ihr Wesen und ihre Entstehung. Am besten werde ich da zum Ziele gelangen, wenn ich gleich die infektiöse Leukozytose als die häufigste, wichtigste und bestbekannte Vertreterin herausgreife und mich zunächst ausschließlich mit ihr beschäftige. Es ist heute bereits ein kaum übersehbares experimentelles und klinisches Material über diese Frage aufgehäuft, sodaß ich über die älteren Anschauungen, welche inzwischen durch die Erweiterung unserer Kenntnisse über die Entstehung und den Zusammenhang der einzelnen Leukozytenarten und über die Histologie und funktionelle Bedeutung der einzelnen Blutbildungsorgane überholt und widerlegt sind, kaum mehr als andeutungsweise zu sprechen brauche.

a) abnorme Verteilung im Kreislaufe?

Rieder*) und insbesondere Schulz**) sprachen auch bezüglich der infektiösen und entzündlichen Leukozytose die Meinung aus, daß es sich nur zum kleineren Teile um eine Vermehrung der Zellausfuhr aus den Blutbildungsorganen, in der Hauptsache aber um eine ungleichmäßige Verteilung der Leukozyten im Kreislaufe zu Gunsten der Peripherie handle. Wir wissen heute mit ziemlicher Sicherheit, daß durch vasomotorische Störungen unter physiologischen Verhältnissen gewisse Schwankungen der Leukozytenzahl, mitunter auch eine vorübergehende Vermehrung in peripheren Gefäßen entstehen können; ebenso sicher aber ist es, daß derlei Störungen für die pathologische und speziell für die infektiöse Leukozytose so gut wie vollkommen belanglos sind. Es spielt ja allerdings, wie experimentelle Untersuchungen dargetan haben, mitunter auch bei künstlich gesetzter Infektion eine abnorme Verteilung der Leukozyten im Kreislaufe eine Rolle, aber im gerade entgegengesetzten Sinne: Sowohl bei subkutaner als bei intravenöser Injektion infektiöser Agentien (Bakterienaufschwemmungen, Toxine) erfolgt anfänglich eine Ansammlung der im Kreislaufe vorhandenen Leukozyten in den Kapillargebieten der Leber und der Lunge, sodaß das kreisende Blut eine Leukopenie aufweist. Das ist aber ein Vorgang, welcher einer Shokwirkung gleicht, hervorgebracht durch den unvermittelten Eintritt beträchtlicher Giftmengen, deren Wirksamwerden alle augenblicklich verfügbaren Abwehrkräfte des Organismus an jene Stellen ruft, wo sich die günstigste Gelegenheit zur Bekämpfung der Eindringlinge bietet, also in jene großen Kapillargebiete, in die sich die weiten Blutbahnen der Pfortader und der Lungenarterien auflösen. Dort müssen auch die eingedrungenen Schädlinge bei der Verlangsamung der Strömung in größter Menge vorhanden und am leichtesten zu bekämpfen sein. Das ist übrigens ein Vorgang, der nur bei experimentellen Infektionen und Intoxikationen beobachtet wurde, weil nur bei diesen eine plötzliche Einverleibung so großer Mengen von Bakterien oder Toxinen auf einmal erfolgt. Die natürliche Infektion setzt wenigstens regelmäßig nicht mit einer momentanen Giftüberschwemmung des Organismus ein und dementsprechend fehlt die leukopenische

b) Rolle der Leukolyse.

*) Beiträge zur Kenntnis der Leukozytose, Leipzig, Vogel. 1892. S. 195 u. 203.
**) Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 41. H. 2-3, 1893.

Anfangsphase; hier kommt es vielmehr gleich von Anfang an zu einer typischen Leukozytose, welche im Tierexperimente bei Einhaltung der angeführten Versuchsanordnung erst als zweite Phase der leukozytären Reaktion dem anfänglichen Leukozytensturze nachfolgt. Es ist also auch nicht, wie Löwit*) annahm, eine durch Leukopenie gekennzeichnete Leukolyse die unerläßliche Vorbedingung für das Auftreten einer jeden Leukozytose, sondern sie geht dieser nur dann voran, wenn auf einmal relativ große Toxinmengen zur Wirkung gelangen. Ins Praktische übersetzt, ist also eine derartige Leukolyse gemäß ihren Entstehungsbedingungen nur eine Vorstufe der experimentellen toxisch-infektiösen Leukozytose. In einem geringeren Ausmaße allerdings ist gesteigerter Leukozytenzerfall nicht nur der Vorläufer sondern die ständige Begleiterscheinung einer jeden Leukozytose und es mag sein, daß jene Stoffe, welche beim Zerfalle der Leukozyten frei werden und im Blute kreisen, die Vermittler der auftretenden Leukozytose darstellen, wenn deren eigentliche Ursache auch jene selben Toxine sind, welche den gesteigerten Leukozytenverbrauch bedingen.

Zellteilung im Kreislaufe?

Wenn also eine abnorme Verteilung der Leukoyten im Kreislaufe nicht die Ursache der infektiösen Leukozytose sein kann, so muß es sich um eine wirkliche Vermehrung ihrer Gesamtzahl handeln. Römer**) hat seinerzeit die Meinung vertreten, daß die Bakterienproteine auf die Leukozyten einen formativen Reiz in dem Sinne ausüben, daß sich diese im strömenden Blute durch direkte Teilung vermehren, und erklärt auf diese Weise das Entstehen der infektiösen Leukozytose. Daß es sich hiebei um Trugschlüsse handelt, hat schon Rieder ein Jahr später dargetan und wir wissen nun längst, daß (außer vereinzelten Vorkommnissen bei Leukaemien) im Blute weder durch direkte noch durch indirekte Teilung eine Vermehrung von Leukozyten erfolgt, und daß auch bei den Leukaemien die gelegentlich zu beobachtenden Leukozytenmitosen für die Höhe der Leukozytenzahl ebensowenig eine Rolle spielen, wie die Erythroblastenmitosen im Blute schwer anaemischer oder leukaemischer Kranker für die

*) Studien zur Physiologie und Pathologie des Blutes und der Lymphe. Jena, Fischer, 1892.

**) Berl. klin. Wochenschr. 1891, Nr. 36.

Vermehrung der Erythrozyten. Es sind das in diesen Fällen einfach Zellen, welche gar nicht ins Blut gehören, sondern ihre Proliferation in den Brutstätten der Blutbildungsorgane durchmachen sollten, die bei der krankhaften Ausschwemmung reifer und unreifer Elemente aber unbarmherzig mit in den Kreislauf gerissen wurden und nun ihr Vermehrungsgeschäft im kreisenden Blute durchzuführen gezwungen wurden.

d) Überwanderung von Leukozyten aus Entzündungsherden ins Blut?

Noch eine andere Hypothese kann heute wenigstens für die neutrophile Leukozytose als endgültig abgetan bezeichnet werden, die sogenannte «l o k a l i s t i s c h e» Auffassung der Leukozytose. Sie wurzelt in der Annahme, daß Leukozyten nicht nur in den Blutbildungsorganen gebildet zu werden vermögen, sondern in allen möglichen Gewebsformationen, und zwar entweder ausgehend von irgendwelchen dahin aus dem Blute eingewanderten Leukozyten, welche in den Geweben auf entzündliche Reize hin zu proliferieren beginnen, oder aber durch Entwicklung von Leukozyten aus den Bindesubstanzelementen der verschiedensten Gewebe, welche eben unter dem Einfluß entzündungserregender Agentien die Fähigkeit erlangen, sich in Leukozyten umzuwandeln und sich als solche zu vermehren, entzündliche Infiltrate und Abszesse und eitrige Exsudate zu bilden. Aus solchen lokal entstandenen Leukozytenanhäufungen nun sollen nach den Anschauungen dieser Hypothese Leukozyten rückwandernd ins Blut übertreten und eine Leukozytose erzeugen können. Ich werde ja später noch ausführlich auf die heute vertretenen Hypothesen der Entzündungslehre zurückkommen — jetzt will ich nur sagen, daß eine solche Rückwanderungsleukozytose für jeden klar denkenden Menschen einfach als eine haltlose Phantasie erscheinen muß. Zunächst einmal ist es von vornherein ausgeschlossen, etwa jede infektiöse oder entzündliche Leukozytose auf diese Weise erklären zu wollen: denn wir sehen beinahe tagtäglich hohe Leukozytosen, ohne daß überhaupt irgendwo ein leukozytenreicher Entzündungsherd, ein Infiltrat, ein Abszess, ein eitriges Exsudat bestände, von welchem aus eine solche Rückwanderung zu erfolgen vermöchte. Es käme also höchstens die Möglichkeit in Frage, daß a u ß e r der vermehrten Zellieferung seitens der Leukozytenbildungsstätten als z w e i t e Quelle der Blutleukozytose auch noch ein etwa vorhandener Eiterherd anzusprechen sei. Aber auch für eine solche Annahme hat sich nicht ein einziger Beweis

erbringen lassen, ja es spricht alles dagegen. Angeführt hat man das zuerst von Cesaris-Demel beschriebene und so gedeutete Vorkommen fetttröpfchenhaltiger Zellen, wie sie sehr gewöhnlich im Eiter beobachtet werden, auch im kreisenden Blute. Der Befund ist zweifellos richtig — ich habe ihn aber auch bei schwer septischen Prozessen mit nur minimaler Eiterung oder ganz ohne solche erheben können. Es wird also wohl die Deutung mehr Anspruch auf Richtigkeit haben, daß eben unter dem Einflusse einer schweren toxischen Schädigung die Leukozyten ebensowohl im Blute wie im Eiter eines entzündlichen Infiltrates, eines Abszesses oder eines eitrigen Exsudates einer schweren Degeneration unterliegen können. Übrigens sind gerade diese Befunde ziemlich selten und kommen hauptsächlich bei schwer septikaemischen Erkrankungen vor, bei denen höchstens kleine Abszeßbildungen, viel häufiger aber nekrotisierende und diphtheritische lokale Entzündungen oder gar keine solchen beobachtet werden, während gerade bei großen Abszessen und Exsudaten mit großen Eitermassen, in denen Milliarden derart degenerierter Leukozyten gefunden werden, recht häufig auch nicht eine einzige solche Zelle im kreisenden Blute auffindbar ist.

Es soll damit ja nicht geleugnet werden, daß hie und da einmal auch ein Leukozyt aus einem Entzündungsherde auswandern und wieder in den Kreislauf gelangen könne; er wird dann eben anstatt im Eiterherde in der Blutbahn oder in deren Ablagerungsstätten dem Abbau zugeführt werden. Daß aber Eiterzellen gewissermaßen haufenweise ins Blut gelangen, um dort ihre funktionelle Betätigung zu üben, daß also ein Eiterherd geradezu als Hilfsorgan des myeloiden Zellbildungsapparates zu fungieren vermöge — diese Annahme erscheint mir vom biologischen Standpunkte aus derart absurd, daß ich sie nicht weiter zu diskutieren vermag.

In Wirklichkeit: vermehrte Ausschwemmung und Zellbildung [illegible] Markgewebe

Dagegen sprechen die vielseitigsten Erfahrungen am Krankenbette und im Tierversuche, Tatsachen von unbestreitbarer Konstanz in durchaus zwingender Weise dafür, daß die neutrophile Leukozytose in allen Fällen, in denen es sich um eine wirklich vermehrte Zellieferung an das Blut handelt, als eine Funktion des myeloiden Leukozytenbildungsapparates aufzufassen ist, in dem speziellen Falle der infektiösen Leukozytose demnach als eine biologische Reaktion des myeloiden Gewebes auf die Einwirkung von Schädlichkeiten,

für deren Bekämpfung der Organismus einen Mehrbedarf an neutrophilen Zellen hat.

Ich sage absichtlich nicht: eine Funktion, eine biologische Reaktion des Knochenmarkes, sondern des myeloiden Leukozytenbildungsapparates, weil wir wissen, daß bei langer Dauer einer leukozytoseerzeugenden Infektionskrankheit nicht nur eine Anreicherung des neutrophilen Apparates im funktionierenden Knochenmarke und schließlich eine Vergrößerung der Masse dieses letzteren zustande kommt, sondern daß sich neutrophile Zellbildungsherde auch an jenen Stellen außerhalb des Markes zu bilden vermögen und tatsächlich zu bilden pflegen, wo sich pathologischerweise myeloides Gewebe überhaupt anzusiedeln gewohnt ist. In erster Linie ist das also die Milzpulpa, in der ja wiederholt eine myeloide, und zwar vorwiegend neutrophil-leukozytäre Metaplasie im Verlaufe von Infektionskrankheiten festgestellt wurde, weiters die Leber, das interfollikuläre Gewebe der Lymphdrüsen und eventuell perivaskuläres Gewebe auch außerhalb dieser Organe. Ich habe dieser Befunde bereits in einer früheren Vorlesung ausführlich Erwähnung getan. Hier führe ich diese Beobachtungen nur zu dem Zwecke an, um zu zeigen, daß wir lange nicht engherzig auf dem Standpunkte stehen: nur das Knochenmark allein ist befähigt, eine Leukozytose zu erzeugen und zu unterhalten; es ist die G e w e b s a r t, mag sie nun ausschließlich an ihrer physiologischen Stätte oder mag sie auch anderwärts lokalisiert sein.

Wir können aber nicht verschweigen, daß alle myeloiden Leukozytenbildungsherde außerhalb des Knochenmarkes von derart untergeordneter Bedeutung sind, daß wir wohl kaum fehlgehen werden, wenn wir ihre zellenliefernde Mitwirkung nur als sehr gering veranschlagen. Imponierend dagegen ist zumeist, wenigstens bei längerer Dauer einer Infektionskrankheit mit leukozytotischer Reaktion, der Reichtum des funktionierenden Markes an neutrophilen Elementen, an Mitosen der neutrophilen Myelozyten, und insbesondere auch die Ausbreitung funktionierenden Markgewebes in weiten Gebieten, die sonst nur inaktives Fettmark enthalten. Gerade diese funktionelle Hyperplasie des Markgewebes ist ein so eindeutiges Symptom seiner ausschlaggebenden Rolle für die Entstehung der neutrophilen Leukozytose, daß sie allein genügt, um alle anderen Hypothesen zu stürzen. Die Möglichkeit, daß sich

myeloides Gewebe auch außerhalb des Knochenmarkes anzusiedeln und die Funktion der Leukozytose-Erzeugung und -Unterhaltung zu üben vermag, hat höchstens für jene seltenen Fälle eine ausschlaggebende Bedeutung, wo das Mark selbst infolge fibrös-entzündlicher, sklerotischer oder verschiedenartig atrophischer Vorgänge reaktionsunfähig geworden ist. Findet man in solchen Fällen intra vitam eine Leukozytose und post mortem ein atrophisches, reaktionsloses und reaktionsunfähiges Mark, so könnte man leicht in die Bahnen einer falschen Hypothese gedrängt werden, wenn man die angeführten Tatsachen nicht ausdrücklich kennt und nicht ausdrücklich würdigt. Es ist also eine vom myeloiden Gewebe abzuleitende Granulozytenleukozytose, wenn auch im allgemeinen eine Funktion des Knochenmarkes, doch in seltenen Fällen selbst bei völliger Atrophie oder Verödung des Knochenmarkes möglich durch eine funktionelle Mehrleistung der in diesen Fällen stets vorhandenen extramedullären Herde myeloiden Gewebes, welche ja dann auch schon vor der betreffenden Erkrankung die normale Granulozytenlieferung für den sonst gesunden Organismus besorgt haben mußten.

Es wäre auf der anderen Seite aber unberechtigt, aus dem Ausbleiben einer Leukozytose bei einer infektiösen Erkrankung etwa ohneweiters auf eine Reaktionsunfähigkeit, Degeneration, Atrophie des Knochenmarkes oder des myeloiden Apparates im allgemeinen zu schließen. Die Verhältnisse liegen hier offenkundig viel komplizierter, wie ich das ja schon oben angedeutet habe.

Bedeutung von Art und Stärke der Giftwirkung für Grad und Art der Leukozytose

Zunächst ergibt die klinische Beobachtung die jedermann geläufige Tatsache, daß trotz vielfacher und großer Analogien doch häufig genug bei infektiösen Erkrankungen eine durchaus verschiedene, geradezu gegensätzliche Einwirkung auf die neutrophilen Leukozyten und die Leukozyten überhaupt, auf ihre Ausschwemmung aus den Blutbildungsstätten und auf die Proliferation innerhalb dieser ausgeübt wird. Es kann sich da nicht ausschließlich um eine quantitativ verschiedene Einwirkung handeln, sondern es müssen auch qualitative Unterschiede vorliegen, wenn auch gar nicht zu leugnen ist, daß in jedem Einzelfalle die Stärke der Giftwirkung, gewissermaßen die Konzentration der Gifte und die verschiedene Akuität ihrer Einwirkung für den Ausfall der Reaktion von ausschlaggebender Bedeutung sind. Die Einwirkung sehr

geringer Mengen an sich leukozytoseerregender Giftstoffe, z. B. bei einer ganz leichten Kokkeninfektion an den Tonsillen, wird nur eine geringgradige Leukozytose zur Folge haben, welche sich nicht nur durch ihre Zahlenverhältnisse, sondern auch durch die später zu besprechenden morphologischen Charaktere eben als «l e i c h t e» Leukozytose kennzeichnen wird. D i e L e u k o z y t e n z a h l a l l e i n i s t f ü r e i n e d e r a r t i g e B e u r t e i l u n g d u r c h a u s n i c h t m a ß - g e b e n d, s o n d e r n n u r i n Ü b e r e i n s t i m m u n g m i t d e n e n t s p r e c h e n d e n m o r p h o l o g i s c h e n C h a r a k t e r e n d e s l e u k o z y t o t i s c h e n B l u t - b i l d e s. Dieselbe Zahl mit gleichzeitig sehr schweren morphologischen Veränderungen der Neutrophilen kann einer sehr schweren Infektion entsprechen, und trotz der Gleichheit der Zahl wird die Unterscheidung in Bezug auf Schwere der zugrunde liegenden Schädigung dem erfahrenen Beobachter leicht sein. Eine mittelschwere und schwere Infektion der vollkommen gleichen Art wird aller Voraussicht nach, wenn die seitens des Organismus maßgebenden Bedingungen als gleich vorausgesetzt werden, eine viel stärkere Leukozytose mit entweder geringen oder auch mit schwereren und schweren morphologischen Veränderungen der Neutrophilen hervorrufen; eine ganz außerordentlich schwere Infektion der gleichen Art aber kann, wiederum die gleichen Reaktionsbedingungen vorausgesetzt, entweder von vorneherein oder aber nach Vorausgehen einer kurzdauernden Anfangsleukozytose mit einer typischen Leukopenie einhergehen, welche dann allerdings regelmäßig an den Neutrophilen ganz schwere morphologische Veränderungen von jener Art aufweist, wie sie sonst einer schweren und starken neutrophilen Leukozytose zuzukommen pflegen. Ganz die gleichen Verschiedenheiten kann man ebensogut wie bei der Angina beobachten bei der Diplokokkenpneumonie, oder bei der Appendizitis, oder der puerperalen Septikaemie und bei septikaemischen Prozessen überhaupt.

Bedeutung der Reaktionsfähigkeit des Organismus.

Das sind also Beispiele einer durchaus verschieden aussehenden Reaktion seitens des immer in gleicher Weise als reaktionsfähig vorausgesetzten Organismus auf quantitativ verschiedengradige Einwirkung einer an sich Leukozytose erregenden infektiös-toxischen Schädigung. Eine solche wird aber naturgemäß eine andere Reaktion auslösen, wenn der

von ihr betroffene Organismus nicht über eine normale Reaktionsfähigkeit verfügt, wenn sein myeloides Gewebe z. B. im Zustande einer Atrophie oder Degeneration sich befindet, wenn im besonderen der Granulozytenapparat minderwertig ist. Dann wird ohne Zweifel auch auf schwache oder mittelstarke Giftwirkung hin die Reaktion in ähnlicher Weise ausbleiben, wie sonst nur bei allerstärkster Schädigung, was aber durchaus nicht bedeuten soll, daß derartige leukopenische Befunde infolge mangelhafter Reaktionsfähigkeit des myeloiden Gewebes von der Leukopenie bei übermäßig starker Giftwirkung auf ein normal reaktionsfähiges Gewebe nicht doch noch morphologisch unterscheidbar seien.

Obgleich durch die bisher besprochene Verschiedenheit der Bedingnisse eine ungeheure Mannigfaltigkeit der Leukozytenbefunde bei Infektionskrankheiten als möglich und tatsächlich vorkommend sichergestellt und erklärt ist, so zwingt uns die Beobachtung am Krankenbette doch, auch noch die Annahme zu machen, daß die Gifte verschiedener Bakterienarten von vornherein in Bezug auf den Granulozytenapparat eine verschiedene Wirkung ausüben, und daß zwar die meisten, wenn nicht gar zu sehr konzentriert, im Sinne einer produktiven Reizung einwirken, eine Minderzahl aber ausschließlich oder doch überwiegend im Sinne einer Unterdrückung der Ausschwemmung und Produktion der Neutrophilen. Für eine solche Annahme sprechen auch die experimentellen Untersuchungen von Studer*) und neuerdings die von F. Lange**) und jene von Hirschfeld***) an Kaninchen. Nur auf diese Weise können wir es uns erklären, daß auch ein durchaus leicht verlaufender Typhus oder eine ganz harmlose Masernerkrankung mit niedriger, sei es nun normaler oder sogar subnormaler Leukozytenzahl verlaufen, oder daß eine fieberhafte progrediente Lungentuberkulose, soferne nur nicht Kokkenmischinfektionen eine wesentliche Rolle spielen, keine Leukozytose erzeugt, wenn es auch schon nach dem vorher Gesagten durchaus begreiflich wäre, daß ein schwer toxischer Typhus oder eine Miliartuberkulose von Leukopenie begleitet werden. Wir müssen in diesen Tatsachen ohne Zweifel den

[illegible] Giftwirkungen

*) Inaug.-Diss. Zürich, 1903, s. Ref. Fol. haemat. I. 3, 1904.
**) Deutsch. Archiv f. klin. Mediz. Bd. 91 Heft 5 u. 6.
***) ebd. Bd. 102, Heft 5-6.

Ausdruck für eine verschiedenartige Wirkung verschiedener Bakteriengifte auf den Granulozytenapparat sehen. Und es fällt uns auch gar nicht schwer, eine in ihrem Wesen durchaus übereinstimmende und auf die gleichen Gesetze zurückzuführende eigenartige Reaktion seitens anderer von den betreffenden Krankheiten getroffener Organe und Gewebssysteme festzustellen. Beim Typhus finden wir ebenso wie bei der Tuberkulose eine ganz augenfällige Reaktion des lymphatischen Apparates, aber nur außerordentlich selten ohne Mitwirkung anderer Bakterien eine neutrophile Eiterung. Tritt aber einmal eine solche auf, zumeist nach Ablauf der eigentlichen Typhuserkrankung als eine durch den ursprünglichen Krankheitserreger erzeugte Nachkrankheit (eitrige Strumitis oder Milzabszess oder eitrige posttyphöse Cholezystitis oder vereiternde Typhusbazillenpneumonie), so sehen wir zugleich auch eine Umstimmung der leukozytären Reaktion im Blute: jetzt erzeugt der in seiner Virulenz offenkundig durchaus veränderte und abgeschwächte Typhusbazillus auch im Blute eine neutrophile Leukozytose. Einigermaßen ähnliche Verhältnisse haben wir bei der Tuberkulose: auch hier spielt in allen Reaktionsprodukten des Organismus, nicht nur im Blute, der neutrophile Leukozyt eine viel geringere Rolle als der Lymphozyt oder etwa die zu granulomatöser Wucherung führende Wachstumsreizung auf die den Krankheitsherd umgebenden Bindesubstanzen. Ich habe in allgemeinen Worten auf diese Vorkommnisse ja schon in der letzten Vorlesung hinzuweisen Gelegenheit gehabt.

Aus diesen kurzen Betrachtungen ergibt sich uns der für die Beurteilung der Blutbilder bei allen Infektionskrankheiten maßgebende Leitsatz: *Das Leukozytenbild im Blute bei einer Infektionskrankheit ist die Resultante des Zusammenwirkens von Art und Stärke der Infektion auf der einen und individueller* bezw. augenblicklicher *Reaktionsfähigkeit des erkrankten Organismus auf der anderen Seite.* Halten wir uns diesen Satz in allen seinen Teilen immer vor Augen und hüten wir uns vor dem leider so häufig geübten aber hier mindestens ebenso wie sonst in der praktischen Diagnostik sinnwidrigen und direkt gefährlichen Schematisieren!

Bedeutung der Leukozytose für die Infektionsbekämpfung.

Ihrer Bedeutung und ihrem Wesen nach stellt also die Infektionsleukozytose gewissermaßen den Heerbann dar, welchen

der von dem feindlichen Anfalle einer allgemeinen Infektion betroffene Organismus diesem Feinde zur Bekämpfung entgegenwirft. Der Kreislauf ist gewiß der einzig mögliche und einzig geeignete Ort, Bakterien und deren Giftstoffe, welche im Blute kreisen, zu bekämpfen; und dieser Kampf findet auch tatsächlich im Blute statt. Ob und inwieweit der Heerbann des Blutes auch dazu verwendet wird, bei lokalen Gewebsschädigungen, welche der Infektionserreger an einzelnen Stellen setzt, helfend und abwehrend einzugreifen, das wird später darzustellen sein. Jetzt wollen wir uns vor allem mit den Vorgängen auf dem Hauptkriegsschauplatze im Kreislaufe selbst beschäftigen, insoweit wir sie durch systematische Beobachtung der Leukozytenverhältnisse im Verlaufe der Infektion und durch Beobachtung der etwa wahrnehmbaren Spuren, welche der Kampf an den Leukozyten selbst zurückließ, zu ermitteln und zu beurteilen vermögen.

[illegible] Leukozyten.

Der erste Beginn des Kampfes bleibt uns regelmäßig verborgen, und was wir aus dieser Zeit wissen, haben wir uns nur aus gelegentlichen Beobachtungsbruchstücken zusammenzustellen vermocht. Offenkundig handelt es sich um einen höchst persönlichen Kampf. So wie Giftstoffe kreisen, werden diejenigen Leukozyten, welche vermöge ihrer Ausrüstung befähigt sind, sie zu bekämpfen, das heißt sie zu binden, dadurch chemisch umzugestalten und unschädlich zu machen, sofort in Anspruch genommen werden, etwa mit der gleichen Gesetzmäßigkeit wie eine chemische Reaktion erfolgt, wenn die dazu erforderlichen Reagentien in einem geeigneten Medium zusammentreffen. Dabei kommt es zweifellos zu einem erhöhten Verbrauch an Leukozyten und der erhöhte Verbrauch wird automatisch, vielleicht durch Vermittlung von Stoffen, welche bei dem Verbrauche gebildet werden und als Reiz wirken, eine vermehrte Ausschwemmung der auf dem Kampfplatze erforderlichen Zellen hervorrufen, und die Steigerung und längere Dauer der Ausschwemmung wird, tadellose Reaktionsfähigkeit vorausgesetzt, eine erhöhte Leukozytenbildung zur automatischen Folge haben. Maßgebend für die Reaktion ist also auf der einen Seite die Größe des Bedarfes und auf der anderen Seite die Leistungsfähigkeit der Blutbildungsstätten.

Das Erkranken an sich ist ja schon der Ausdruck der Tatsache, daß das vorher mobil gewesene Aufgebot an

Infektionsbekämpfern nicht ausreichte, den feindlichen Einbruch im Keime zu ersticken: es ist der Ausdruck der relativen Übermacht des Krankheitserregers. Aber die Mobilisierung, welche durch den feindlichen Einfall notwendig gemacht wird, ist im normalen Organismus trefflich vorbereitet; kaum sind klinische Erscheinungen der Erkrankung zutage getreten, so finden wir im Blute bereits das vollentwickelte Bild der leukozytären Reaktion, der Kampf ist in vollem Gange. Eine Pneumonie hat ihre volle Leukozytenhöhe, manchmal den höchsten Wert, welcher in dem betreffenden Falle überhaupt erreicht wird, schon unmittelbar oder doch wenige Stunden nach dem Schüttelfroste. In seinen morphologischen Einzelheiten ändert sich im weiteren Verlaufe allerdings das Bild oft recht gewaltig. Und gerade dieses morphologische Bild verweist uns mit aller nur möglichen Klarheit auf die Tatsache, daß da an Ort und Stelle ein Kampf auf Leben und Tod stattfindet, und läßt uns aus der Schwere und der Zahl der Blessuren, welche die Kombattanten aus der Leukozytenreihe erleiden, Schlüsse ziehen auf die Stärke des unsichtbaren Feindes, auf die Schwere des Kampfes und mit gehöriger Vorsicht auch auf dessen voraussichtlichen Ausgang.

Bedeutung der absoluten Höhe der Leukozytose.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß im allgemeinen eine außergewöhnlich hohe Leukozytenzahl bei einer Infektionskrankheit auf ganz besondere Stärke der Infektion hinweist; doch wäre es verfehlt, ganz allgemein bei bestehender Leukozytose die Höhe der Leukozytenzahl als Gradmesser für die Schwere der Infektion zu verwenden. Man kann höchstens sagen, daß eine innerhalb der erfahrungsgemäß bei der betreffenden Erkrankung gewöhnlichen Grenzen stehende Leukozytenzahl insoferne ein angenehmes Symptom darstellt, als sie sich eben innerhalb des üblichen Krankheitsbildes hält, während alles, was aus dem Durchschnittsbilde wesentlich herausfällt, beobachtet werden und auf seine Bedeutung und seine mögliche Veranlassung geprüft werden muß. Mit diesen Einschränkungen kann man also wohl sagen, daß ein außergewöhnlich hohes Leukozytenaufgebot auch einer ungewöhnlich schweren Infektion entsprechen wird, und man wird daraus bei der bezüglichen Prognosestellung eine gewisse Vorsicht ableiten müssen. Leukozytosen, die über 40.000 hinausgehen, sind im allgemeinen selten, haben also zumindest eine sehr ernst zu nehmende Grundlage; aber es wäre unbegründet,

aus der Höhe der Zahl allein jemals eine letale Prognose abzuleiten. Werte von 60-, 70- und 80.000, selbst 100- und 120.000 sind ja schon oft genug beobachtet worden, und zu einem kleinen Teile auch bei Kranken, die trotzdem wieder gesund geworden sind. Es gibt aber auch noch höhere Werte: Schur[1]) beobachtete einmal bei einer Granulomatose des lymphatischen Apparates vorübergehend eine neutrophile Leukozytose von 240.000 und H. Hirschfeld und Kothe sahen[2]) bei einer gangränösen Appendizitis, kompliziert durch ein zur Verblutung führendes Duodenalgeschwür, terminal eine solche von 190.000; das sind meines Wissens die höchsten bisher beobachteten Werte. Ich unterschätze die Bedeutung hoher Gesamtleukozytenzahlen nicht, möchte aber nochmals darauf hinweisen, daß mir mitunter eine Pneumonie mit 8000 Leukozyten bezüglich der Prognose mehr Sorge macht, als eine solche mit 40.000 oder 50.000 Leukozyten.

Bedeutung der morphologischen Befunde an den Leukozyten während der Leukozytose.

Wir haben das beste Korrektiv für die Über- und Unterschätzung der zahlenmäßigen Leukozytenbefunde im Blute selbst in der morphologischen Untersuchung seiner Neutrophilen. Zu der Zeit, als ich selbst mich speziell mit der Beobachtung der Blutbilder bei Infektionen beschäftigte[3]), herrschte der allgemeinen Anschauung nach ausschließlich die Zahl, und ich selbst konnte mich von dieser Anschauung damals nur insoweit losmachen, als ich auf das Vorkommen von neutrophilen Myelozyten und Reizungsformen bei längerdauernden und schwereren Infektionen hinweis und diesen eine gewisse prognostische Bedeutung beilegte. Ähnliche Beobachtungen hatten, während meine sich über zwei Jahre erstreckenden Untersuchungen im Gange waren, Stienon[4]) und Engel[5]) gemacht. Später wies speziell noch Schindler[6]) auf das Vorkommen und die Bedeutung der Myelozyten bei Infektionskrankheiten hin, sonst aber wurden bis 1904 die morphologischen Veränderungen der Neutrophilen von allen Autoren mißachtet. Da kündigte Arneth[7]) mit großen selbstbewußten Wor-

1) Myelozyten und unreife Neutrophile sowie Plasmazellen.

2) Das neutrophile Blutbild nach Arneth.

[1]) Wr. Ges. f. inn. Med. 1. 1. 1901.
[2]) Deutsch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 31.
[3]) Braumüller, Wien. 1898. — Meine Untersuchungen liefen von 1895 bis 1897 und das druckfertige Manuskript wurde im Februar 1897 vollendet.
[4]) Annales de la Soc. royale des sciences méd. Brüssel 1895 u. 1896.
[5]) Deutsche med. Wochenschr. 1897, Nr. 8 u. 9.
[6]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 51. 1905.
[7]) Deutsche med. Wochenschr. 1904, Nr. 2 u. 3.

ten an, daß er eine eigene Untersuchungsmethode über das »neutrophile Blutbild« und seine Bedeutung ausgearbeitet habe, welche in ihren Ergebnissen alle bisher gemachten Beobachtungen als nicht das Wesen treffend und daher minderwertig förmlich über den Haufen werfe und allein einen Einblick in das Wesen der Leukozytenbefunde und ein Urteil über deren Bedeutung, insbesondere bezüglich der Prognose gestatte.

Kurz darnach erschien dann auch ein wohlbeleibtes Buch*) über diese neue Untersuchungsmethode und deren Ergebnisse: ein Buch, das von staunenswertem Fleiße und bewunderungswürdiger Beharrlichkeit und Sorgfalt, aber auch von einem bedauerlichen Zuwenig an Selbstkritik zeugt. Die Untersuchungen müssen unerhört mühsam und zeitraubend gewesen sein und eine Geduldprobe sondergleichen dargestellt haben; jedenfalls aber stehen ihre Ergebnisse in gar keinem Verhältnis zu der aufgewendeten Mühe und Zeit. Sie haben uns tatsächlich etwas bis dahin Mißachtetes sehen und beachten gelehrt — aber das hätte der Autor uns auch beibringen können, wenn er, seiner Sache einmal sicher, seine Wahrnehmungen ohne die zeitraubenden Zeichnungen und Messungen in einem einzigen Aufsatze klar und eindringlich dargestellt hätte. So aber umgab er ganz unnützerweise seine wirklich wertvollen Beobachtungen mit einem beinahe uneinnehmbaren Walle von minutiöser Technik, welche die Nachprüfung seiner Untersuchungen erschwerte und deren regelmäßige praktische Anwendung selbst in der Klinik — von der Praxis gar nicht zu reden — zu einer baren Unmöglichkeit machte. A r n e t h rückte den Neutrophilen nämlich nicht nur mit Triazid und Immersion, sondern auch mit dem Zeichenstift und dem Okularmikrometer zu Leibe und machte es jedem Nachprüfer zur Pflicht, für jede Blutuntersuchung einen womöglich mit Konterfei ausgestatteten Steckbrief von genau 100 Neutrophilen auszustellen, die Größe der Zellen zu bestimmen und insbesondere die Abschnitte ihres polymorphen Kernes nicht nur zu zählen, sondern auch bezüglich ihrer Form festzulegen, ob sie nämlich schlingenförmige oder rundliche Gebilde darstellen.

a) A r n e t h s Methodik.

*) Die neutrophilen weißen Blutkörperchen. Jena. G. Fischer 1904. Weiters: Münchener med. Wochenschr. 1904 Nro. 25, Nro. 27 u. Nro. 45. — Zeitschr. f. klin. Med. 1904, Bd. 54, Heft 3 u. 4. — Arch. f. Gynaekologie 1904, Bd. 74, Heft 1.

Im Kern, d. h. in der Kernform, sieht nämlich Arneth das wesentliche Kennzeichen der normalen und der unter krankhaften Verhältnissen im Blute kreisenden Neutrophilen, und er bemüht sich zunächst, das normale Bild festzustellen. Je nachdem der Kern einfach rund oder wenig oder tiefer einfach gekerbt ist, oder ob er in 2, 3, 4 oder 5 und mehr voneinander scheinbar ganz unabhängige, in Wirklichkeit aber durch dünne (bei Triazidfärbung meist unsichtbare) Kernmembranbrücken miteinander verbundene Kernteile zerschnürt erscheint — darnach teilt Arneth die Neutrophilen in 5 Klassen ein, von denen wieder jede je nach der mehr rundlichen oder schlingenartigen Form der einzelnen Kernteile in mehrere Unterableilungen gebracht wird. Ich verschone Sie mit der genauen Anführung der Einzelheiten und der Wiedergabe eines Schemas, das außer der Gesamtleukozytenzahl noch 22 Rubriken aufweist, ausschließlich die Kernform der Neutrophilen betreffend. Es ist ja heute ohnedies niemand mehr geneigt, seine Zeit so zwecklos zu vergeuden. Anführen will ich bloß, daß Arneth für das «neutrophile Blutbild» des normalen Menschen als Durchschnitt von 15 Fällen ein Schema aufgestellt hat, in welchem von den Neutrophilen eingereiht sind:

In die erste Klasse (einfacher Kern, rund oder wenig oder tief gekerbt) 5%, und zwar diese ausschließlich der Unterteilung «tiefgekerbt» angehörig; in die zweite Klasse (mit zwei Kernteilen) 35%, in die dritte Klasse (mit 3 Kernteilen) 41%, in die vierte Klasse (mit 4 Kernteilen) 17% und in die fünfte Klasse (mit 5 und mehr Kernteilen) 2%.

b) «Verschiebung des neutrophilen Blutbildes nach links».

Die wesentlichste Abweichung des «neutrophilen Blutbildes» unter krankhaften Verhältnissen, insbesondere bei der infektiösen Leukozytose, sieht nun Arneth in einer «Verschiebung des neutrophilen Blutbildes nach links», d. h. in einer Zunahme der nur 1 oder 2 Kernteile zeigenden Neutrophilen zu Ungunsten der unter normalen Verhältnissen überwiegenden Zellformen mit 3, 4, oder 5 und mehr Kernteilen. Dabei erscheinen die pathologischerweise vermehrten Zellformen auch zumeist vergrössert und Arneth sieht in ihnen entweder Myelozyten oder doch unreife Jugendformen neutrophiler Zellen, welche den Myelozyten noch nahestehen (wir würden heute sagen: Metamyelozyten oder gelapptkernige Neutrophile). Folgerichtig sieht

demnach Arneth im dem Grade der «Verschiebung des neutrophilen Blutbildes nach links» einen Maßstab des Verbrauches an Neutrophilen durch den Kampf mit der infektiösen Schädlichkeit. Je mehr normale Zellen mit 2, 3, 4 und mehr Kernteilen verbraucht werden, desto mehr jugendliche Zellen mit nur 1 oder 2 Kernteilen werden vom Knochenmarke ausgeschwemmt werden; je stärker also die Verschiebung nach links, desto schwerer ist die Schädigung des Organismus, desto größere Verluste erleidet der Leukozytenstaat und desto schwerer und ungünstiger ist die Prognose. Arneth hat in seiner ersten monographischen Arbeit und in einer großen Reihe von späteren kleineren Arbeiten sein System für alle möglichen Krankheitsprozesse in Anwendung gebracht und ausgebaut und hat es gegen die naturgemäß von Nachprüfern erhobenen und zum Teile wieder über das Ziel hinausschießenden Angriffe mit Wucht und Liebe verteidigt. Aber schon die 7 Jahre seit der Veröffentlichung von Arneths Monographie haben genügt, um eine richtige Einschätzung der Ergebnisse von Arneths Untersuchungen allgemein zur Geltung zu bringen; wären sie nicht mit so großem Apparate in die Öffentlichkeit gebracht worden, so hätte wohl ein Jahr genügt: Der gute Kern wird allerorts anerkannt und das unnütze Beiwerk wird wohl kaum noch von jemandem ernstlich beachtet.

c) Kritik von Arneths Anschauungen.

Ich selbst habe nur die teilweise Lektüre von Arneths Monographie und die einfache Beobachtung einiger Blutbilder schwerer Infektionen gebraucht, um mir über das Wesentliche der Arneth'schen Aufstellungen und darüber, daß zwar seine Beobachtungen sorgfältig und mühsam, deren Deutung aber zu einem sehr großen Teile unrichtig und die daraus gezogenen Schlüsse nur mit großer Einschränkung, dann aber sehr nutzbringend anzuwenden sind, klar zu werden, und ich habe meine Anschauungen schon am 6. April 1905 in einer Sitzung der Gesellschaft für innere Medizin in Wien dargelegt. Der kurze Protokollbericht über meine Ausführungen besagt allerdings beinahe nichts: ich wollte sie alsbald ausführlich veröffentlichen, kam aber nicht gleich dazu und später erlahmte das Interesse und die Arbeit unterblieb. So kann ich erst jetzt das, was ich damals sagte, im wesentlichen wiedergeben, umsomehr, als sich seither trotz vielfacher, geradezu massenhafter Beobachtungen an dem großen Infektionsmateriale meiner Spitalsabteilung sowohl als in der Privatpraxis

an meiner Auffassung so gut wie gar nichts geändert hat. Die vielfachen Polemiken, die Arneth hauptsächlich seit 1906 mit Pollitzer*), Brugsch und seinen Mitarbeitern**) und mit vielen anderen auszufechten hatte, übergehe ich ganz, da sie uns außer einigen interessanten Beobachtungen über die Entwicklungsbedingungen der polymorphen Kernform an realer Erkenntnis so gut wie nichts Neues gebracht haben.

Richtig ist, daß bei schweren Infektionen, mögen sie nun mit Leukozytose oder mit Leukopenie einhergehen, ein großer, bei leichteren ein viel kleinerer Teil der im Blute kreisenden Neutrophilen morphologische Abweichungen von der Norm aufweist, die bei guter Färbung sehr auffällig sind und die zu einem Teile sich in das Gebiet der von Arneth beobachteten Befunde einreihen lassen. Uns diese Veränderungen sehen, beachten und auf ihre Bedeutung prüfen gelehrt zu haben, ist das große und unleugbare Verdienst Arneths, denn wir alle, die wir uns früher mit den Blutbefunden bei Infektionskrankheiten beschäftigt hatten, haben diese Veränderungen entweder nicht gesehen, oder zum mindesten mißachtet und in ihrer Bedeutung unterschätzt, insoweit wenigstens, als es sich um die an den polymorphkernigen Gliedern der neutrophilen Zellreihe vorkommenden krankhaften Veränderungen handelt. Daß als Produkt der übermäßigen Inanspruchnahme des myeloiden Gewebes bei Leukozytosen im Blute Myelozyten, unreife gelapptkernige Neutrophile und Reizungsformen vorkommen, hatte ich ja in meiner ersten haematologischen Arbeit sehr ausführlich auseinandergesetzt, das hatten auch andere Untersucher beobachtet und das findet auch Arneth, aber in einem Ausmaße, von dem wir uns früher nichts hatten träumen lassen. Aber gerade in dieser Auffassung seiner Befunde liegt meiner Überzeugung nach der Kardinalfehler Arneths.

3) Fehler in der Begründung und Auffassung der morphologischen Leukozytenbefunde bei der Infektionsleukozytose.

Es ist nämlich nichts leichter als die Feststellung, daß die Zellen, welche zum größten Teile die Verschiebung des neutrophilen Blutbildes nach links erzeugen, gar nicht jugend-

---

*) Wr. med. Wochenschr. 1906, 1907. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 92 u. 94. Zeitschr. f. Heilkunde, Bd. 28, 1907. Fol. haem. Bd. VI, 1908.

**) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 62, 64, 66; Fol. haem. Bd. VI, 4 u. 5, 1908, Bd. VII, 1, 1909.

lich-unreife Neutrophile, sondern geschädigte reife neutrophile Zellen sind — blessierte Krieger, welche die Folgen des auf Leben und Tod gehenden Kampfes mit den Giften der Krankheitserreger eben an sich tragen, zum Teile auf den Tod getroffene, dem Untergange nahestehende Krieger, welche auf dem Schlachtfelde bleiben. Eine Schilderung der Morphologie dieser Zellen wird das sofort klarstellen. Sie sind in verschiedenem Maße vergrößert, gedunsen, gequollen, ihr Kern ist typisch polymorph, aber zumeist ebenfalls gequollen, plumper und viel blässer färbbar, die einzelnen Kernabschnitte liegen nicht mehr scharf begrenzt und gut isoliert nebeneinander, sondern ihr Chromatingerüst ist undeutlicher gefärbt, aber in der völlig typischen Anordnung der reifen Zellen sichtbar, die Kernbrücken sind zum Teile verbreitert oder durch gegenseitige Deckung der plumperen Kernteile undeutlich geworden. Dadurch hat namentlich in dickeren Partien der Präparate, wo nicht alles gut ausgebreitet erscheint, der Kern eine plumpere Form erhalten und bei mangelhafter Kernfärbung, wie sie das Triazid gibt, macht es leicht den Eindruck, daß der Kern weniger polymorph gegliedert sei als unter normalen Verhältnissen. Das ist aber z. Th. eine einfache Täuschung oder doch, wenn es wirklich der Fall ist, in einem großen Teile dieser Zellen nur als regressive Umformung zu deuten. In diesem Sinne spricht abgesehen von der Kernstruktur auch das Verhalten des Protoplasmas, das ebenfalls die schwersten degenerativen Schädigungen aufzuweisen pflegt. Die Granulation ist in einem ganz verschiedenen Ausmaße zerstört. Man sieht in vielen derartigen Zellen und insbesondere gerade in jenen, welche im ganzen gequollen aussehen und in ausgesprochenem Maße die beschriebenen Kernveränderungen aufweisen, nur relativ spärliche, zum Teile nur stäubchenartig mehr angedeutete Granula neben einer geringen Zahl noch typisch gefärbter; manche Zellen sehen überhaupt aus, als ob die Färbung vollkommen mißlungen wäre, obgleich doch in demselben Gesichtsfelde wieder tadellos erhaltene und prächtig granulierte Zellen und alle Übergänge der degenerativen Schädigung bis zu den beschriebenen schwersten Veränderungen vorhanden sind. Auch sieht man im Protoplasma sehr häufig ungleichmäßig und unscharf begrenzte fleckige Einlagerungen, welche mit basischen Farbstoffen gefärbt erscheinen und manchmal, speziell bei Jenner-

a) toxisch-degenerative Veränderungen.

färbung, wie ausgetretene Kernsubstanzen aussehen. Endlich sehen wir gar nicht selten helle rundliche Lücken im Protoplasma, ähnlich etwa jenen der Mastzellen bei negativer Granulationsfärbung, zwischen denen aber die neutrophilen Granula in den Protoplasmabrücken deutlich erhalten sind. Nach den Ergebnissen von Färbungsversuchen mit Osmium und Sudan III handelt es sich zweifellos um tropfige Fetteinlagerungen in neutrophilen Zellen, die später Cesaris-Demel*) und eine Reihe anderer italienischer Autoren als einen Beweis für die Abstammung dieser Zellen aus Eiterherden und für die Überwanderung von Eiterzellen ins kreisende Blut angesprochen haben.**) Ist dies auch durchaus unbewiesen und meiner Überzeugung nach sogar zweifellos unrichtig, so sehen wir darin doch ebenfalls ein Zeichen schwerer Protoplasmaschädigung, das aber bemerkenswerterweise häufiger in kleinen, nicht wesentlich gequollenen Zellen mit relativ gut erhaltenem, schlanken und chromatinreichen Kerne getroffen wird, also durchaus nicht parallel geht mit den früher beschriebenen toxischen Schädigungen von Kern und Protoplasma. So sehen wir in schwer geschädigtem Blute oft in einem einzigen Gesichtsfelde alle Glieder der Reihe von normalen bis zu den schwerst geschädigten neutrophilen Zellen nebeneinander und können uns von der Art des Zusammenhanges zwischen den einzelnen Formen und von den Vorgängen, welche sich da abgespielt haben müssen, ein klares Bild machen.

b) unreife Zellformen.

Neben diesen toxisch geschädigten Neutrophilen sehen wir dann je nach der Schwere und Dauer des Falles zweifellos auch in verschiedenem Ausmaße unreife Zellen mit wenig- oder tiefgekerbtem einfachem Kerne oder ganz typische Myelozyten, und auch manche dieser Zellen weisen die beschriebenen toxisch-degenerativen Veränderungen auf. Sie sind aber im allgemeinen ziemlich leicht von den einfach geschädigten reifen Neutrophilen zu unterscheiden, insbesondere wenn man eine Färbung anwendet, welche die Chromatinstruktur des Kernes besser zum Ausdrucke bringt als das Triazid, am glänzendsten meiner Beobachtung nach bei einer guten Färbung mit eosinsaurem Methylenblau. Minder geeignet

*) Giornale della R. Accademia di Medicina di Torino, 1906. Ref. Fol. haemat. Bd. V. H. 5. 1908.
**) s. o.

ist in vielen Fällen schon die Färbung nach L e i s h m a n, dann nämlich, wenn sie nicht gerade eine vollkommen tadellose und scharfe Färbung der normalen neutrophilen Granula gegeben hat; hat sie diese aber gegeben, dann ist sie womöglich noch klarer als die Jennerfärbung. Stets tritt bei diesen wirklich unreifen Zellen erstens die Unreife der Kernstruktur zu Tage, sowohl bei den durchaus einfachkernigen Myelozyten als auch ganz handgreiflich bei den Metamyelozyten oder echten gelapptkernigen Neutrophilen; die Struktur ist feinnetzig, oft kaum sichtbar, jedenfalls ungemein viel undeutlicher als auch bei den stärkst gequollenen Kernen der toxisch geschädigten reifen Zellen. Außerdem zeigt das Protoplasma in verschiedenem Grade die jugendliche Basophilie, nicht fleckenförmig, sondern diffus, wiederum am deutlichsten bei Jenner- oder Leishmanfärbung, und die Granulation läßt desgleichen bei diesen Färbungen ihre dunklere Schattierung, welche durch die bekannte stärkere Basophile der jugendlich-unreifen neutrophilen Körnung bedingt ist, deutlich erkennen. Speziell bei Leishmanfärbung erscheint die Granulation in diesen unreifen Elementen zumeist nicht nur dunkler, sondern auch schärfer umgrenzt und mit zunehmender Unreife in einem immer mehr dem reinen Azureosinat sich nähernden rötlichen Tone gefärbt.

Wenn also auch bezüglich eines kleinen Teiles der Zellen Zweifel obwalten können, ob ihre Kernform degenerativ plumper geworden oder infolge jugendlicher Unreife noch wenig gegliedert ist, so sind doch bezüglich der überwiegenden Mehrzahl der in Betracht kommenden Zellen solche Zweifel bei geeigneter Färbung überhaupt nicht mehr am Platze.

c) «Polymorphkernige neutrophile Riesen».

Noch ganz andersartige Elemente sind zweifellos Produkte einer überstürzten Tätigkeit des myeloiden Gewebes. — Man findet geradezu regelmäßig im Blute bei längerdauernder und starker Leukozytose abnorm große, wunderschön neutrophil granulierte Zellen mit zwei prachtvoll strukturierten, typisch polymorphen, äußerst schlanken Kernen, oder mit einem Gewirre zahlreicher schlankster polymorpher Kernanteile, welche nur aus einer Mehrzahl neutrophiler Kerne zu erklären sind. Es handelt sich da ohne Zweifel um Abkömmlinge von zweikernigen Myelozyten, indem infolge überstürzter Produktion zwar die Kernteilung erfolgte, die Protoplasmateilung aber ausblieb, und in welchen sich jedes der beiden

Teilungsprodukte innerhalb des ungeteilt bleibenden Protoplasmaleibes zu einem typisch schlanken polymorphen Kern entwickelt hat. Ich pflege solche Zellen gerne als «polymorphkernige neutrophile Riesen» zu bezeichnen. — Vergessen darf ich nicht, daß sich bei besonders schweren Blutveränderungen auch mitunter winzige einfachkernige Zellen finden, welche auf den ersten Blick wie Myelozyten aussehen, deren Kernchromatin aber bei näherem Zusehen die völlig typische Balkenstruktur der reifen neutrophilen Elemente aufweist («Kugelkernleukozyten»). Offenbar handelt es sich da um eine sekundäre Kernrundung, die bei vorher noch wenig gegliederten Kernen als Produkt einer Schädigung wieder aufgetreten ist, wie wir das in völlig analoger Weise bei den vielen Pseudomyelozyten im neutrophilen Eiter finden, oder bei zahlreichen Eosinophilen in den diese Zellen massenhaft enthaltenden Sekreten der Bronchial- oder Darmschleimhaut; sagen wir bei Bronchialasthma oder Ankylostomiasis.

1) Kugelkernleukozyten.

Die beschriebenen Veränderungen sieht man also wohl bei allen Färbungen, welche die neutrophile Granulation darzustellen vermögen, am besten aber zweifellos bei denen, die auch den Kern klar und deutlich färben und seine Struktur tadellos zum Ausdrucke bringen. Man kann also bei einer guten Triazidfärbung das alles sehen, wie ich es auch im Jahre 1905 demonstrierte, aber klarer und besser sind die Bilder entschieden bei Jenner und bei einer wohlgelungenen Leishmanfärbung. Vielleicht hat gerade der Umstand, daß Arneth ausschließlich Triazid verwendete, viel dazu beigetragen, daß er seine im wesentlichen richtigen Beobachtungen zum Teile unrichtig gedeutet hat. Die sorgfältige Beobachtung eines einzigen wohlgelungenen Jennerpräparates von einer schweren Infektionsleukozytose ist imstande, jedermann, der Blut zu untersuchen gelernt hat und gewohnt ist, von der Richtigkeit der oben wiedergegebenen Beschreibung und auch von der Unabweisbarkeit der gegebenen Deutung der Befunde zu überzeugen. In den beigegebenen Tafeln finden Sie auch einige diesbezügliche Darstellungen, welche, so gut es eben durch Reproduktion möglich ist, die beschriebenen Bilder naturgetreu wiedergeben.

Nach der mitgeteilten Auffassung der ganzen Sache werden Sie es wohl begreiflich finden, wenn ich mich niemals zu einer Zählung der Kernabschnitte der Neutrophilen

nach Arneth bequemen konnte, umso weniger, als ich ebenso wie Pappenheim, Brugsch und andere überzeugt bin, daß eine reife neutrophile Zelle mit 4 oder 5 Kernsegmenten durchaus nicht älter zu sein braucht als eine ebenfalls reife Zelle mit 2 oder 3 Segmenten. Ich muß wie von Anfang an so auch heute die strenge Durchführung der Arneth'schen Untersuchungsmethodik (abgesehen von dem Zwecke der Nachprüfung) für eine Pedanterie halten, die dazu noch auf falschen Voraussetzungen aufgebaut ist und daher allzuleicht zu unrichtigen Schlußfolgerungen verleiten kann. Sehen muß man das Wesentliche der Veränderungen, einprägen muß man sich das Bild und das Wesen des Prozesses, dann wird man auch ohne jede irreführende Zählung der Kernabschnitte und ohne Aufstellung eines «Kernteilindex» u. s. w. zu einem Urteil darüber kommen, ob die gefundene Veränderung des neutrophilen Blutbildes als eine leichte oder mittelschwere oder schwere zu bezeichnen sei. Ich kann auch nicht einmal für eine Zählung der überhaupt veränderten Zellen eintreten, obwohl ich einen Versuch damit bei meinen ersten Untersuchungen gemacht habe, weil auch hier der Willkür ein zu großer Spielraum gelassen wird. Anführen will ich nur, daß ich damals in tödlich endigenden Fällen 23—44 % derartig degenerativ veränderter neutrophiler Zellen zählte.

c) Morphologische Veränderungen an den großen einkernigen Leukozyten.

Aber mit der Beurteilung der Neutrophilen ist noch lange nicht alles beachtet, was auf den im Blute stattfindenden Kampf zwischen den Bakteriengiften und den zu ihrer Unschädlichmachung bestimmten Körperelementen hinweist. Wir finden ganz analog zu setzende und zum Teile schwere Veränderungen nicht nur an den Neutrophilen, sondern auch an den großen einkernigen Leukozyten. Sie sind geradezu bei jeder infektiösen Leukozytose in bedeutendem Maße absolut vermehrt und sehr gewöhnlich ist auch ihre Prozentzahl eine hochnormale oder abnorm hohe. — Außerdem sind sie morphologisch mehr oder minder schwer verändert. Zunächst ist sehr oft ihre rudimentäre Granulierung deutlicher und zahlreicher entwickelt als unter normalen Verhältnissen. In schweren Fällen aber sehen wir weiterhin Vergrößerung, Quellung, Vakuolisierung (Fettropfenbildung) im Protoplasma, Quellung und minderscharfe Begrenzung sowie Chromatinschädigung des Kernes; und wir finden endlich auch ganz riesige Exemplare von der 3—4fachen Größe normaler großer einkerniger

Leukozyten, welche förmlich den Eindruck degenerierender Endothelien machen, welche aber doch, nach den vorkommenden Zwischenstufen zu schließen, mit den großen Einkernigen in Zusammenhang gebracht werden müssen. Also auch hier ganz schwere Veränderungen in großer Zahl.

[illegible]) Verhalten der Plasmazellen.

Auf das in manchen Fällen außerordentlich häufige Vorkommen von Reizungsformen (Plasmazellen) jeder Größe und jeder Kernstruktur, zum Teile ebenfalls mit Vakuolisierung, habe ich schon früher wiederholt hingewiesen; ich erinnere jetzt nur daran. Auch sie sind, wie die unreifen neutrophilen Elemente, im allgemeinen Angehörige der schon längere Zeit bestehenden Leukozytosen und können in manchen Fällen durch die Masse ihres Auftretens imponieren. Auf die Frage, ob sie durchwegs oder nur teilweise als Elemente des myeloiden Systems anzusprechen sind, will ich hier nicht eingehen und erinnere nur an die Gründe, welche ich schon oben für meine Stellungnahme zu dieser Frage angeführt habe.

2.) Verhalten der übrigen Zellarten.

Im schroffen Gegensatze zu allem bisher Gesagten finden wir eine vollständige Inaktivität der Lymphozyten. Die Eosinophilen sind aus dem Blute verschwunden oder kommen höchstens vereinzelt vor, und dann kann man gelegentlich auch einmal ein paar Vakuolen in ihnen sehen, sonst aber nichts Pathologisches. Die Mastzellen erscheinen unbeteiligt, gänzlich inaktiv. Aber als weiteres Zeichen der Schädigung und größeren Inanspruchnahme auch des erythroblastischen Apparates finden wir hie und da Normoblasten und polychromatische Erythrozyten.

[illegible]) Schlußfolgerungen.

Überblicken wir alle die geschilderten Abnormitäten der Leukozyten im Blute Infektionskranker, so finden wir in ihnen einen klaren Ausdruck für alle die Vorgänge, welche sich tatsächlich im Blute und in den Blutbildungsorganen abspielen, und wir können aus diesen Vorgängen geradezu zwingende Schlüsse auf die Aufgaben der Leukozyten bei diesen Krankheitsprozessen ableiten. Wir sehen förmlich mit eigenen Augen, wie der Kampf tobt und wie gerade die Neutrophilen die Verteidiger und Kämpfer des Organismus dem Feinde gegenüber darstellen, unterstützt von den großen einkernigen Leukozyten. Wir sehen, wie diese Zellformen sich zu einem größeren oder kleineren Teile im Kampfe aufreiben, verbraucht werden, und bekommen ein Bild von dem riesigen Mehrbedarfe an Neutrophilen, welchen eine infektiöse Erkrankung bedeutet,

und von den ungemein vergrößerten Leistungen, welche dem myeloiden Zellbildungssysteme insbesondere bei langer Krankheitsdauer zugemutet werden. Wir sehen aber auch die Produkte von dessen gesteigerter und zum Teile überstürzter Zellbildung direkt in den Kreislauf gelangen und sich an dem Kampfe beteiligen: ein Schlachtgemälde, das auch der Tragik nicht entbehrt, wenn man aus der Masse der schwerbeschädigten und zugrunde gehenden Zellen sieht, wie verzweifelt das Ringen ist und wie gering oftmals die Aussichten auf einen endgültigen Sieg sind. Denn es unterliegt keinem Zweifel, daß der Grad der Schädigung an den Neutrophilen und die Menge der so veränderten Zellen einen Maßstab für die Schwere der Infektion und bis zu einem gewissen Grade einen Maßstab zur Beurteilung der Aussichten des Kampfes an die Hand gibt. Aber auch hiebei wird die größte Vorsicht am Platze sein und wird man sich nur ganz allgemein äußern dürfen. Geringe Veränderungen der Neutrophilen im Zusammenhalte mit auch sonst nicht schweren Erscheinungen der Erkrankung werden zu einer günstigen Prognose berechtigen, auffällig schwere Veränderungen bei anscheinend nicht bedrohlichen klinischen Erscheinungen zu größter Vorsicht und eventuell (z. B bei Appendizitis) zu schleunigstem Eingreifen auffordern, und sehr schwere Veränderungen in Gemeinschaft mit schweren klinischen Allgemeinerscheinungen werden eine sehr ernste Prognose bedeuten. Ich würde aber, durch wiederholte Erfahrungen gewitzigt, auch hiebei empfehlen, niemals einem Kranken das Leben ganz abzusprechen, mögen auch die Leukozytenveränderungen ein noch so schweres Bild darstellen, solange er noch nicht in Agonie ist. Denn ich habe Kranke mit ganz schweren Leukozytenveränderungen und schwersten klinischen Symptomen schließlich doch noch mit dem Leben siegreich davonkommen sehen. Wir müssen eben mit der individuell so außerordentlich verschiedenen Widerstandsfähigkeit des Organismus als einer sich unserem Urteil manchmal ganz entziehenden, dabei aber oftmals schwer ins Gewicht fallenden Komponente rechnen. Ich gebe absichtlich keine bestimmten Anhaltspunkte für die prognostische Beurteilung der Befunde, weil die Gefahr,

Irrtümer zu lehren, eine zu große wäre: die individuelle Erfahrung und der Scharfblick des Beobachters sind da schließlich doch die ausschlaggebenden Faktoren.

1) Die Jodophilie der Neutrophilen bei Infektionen.

Ich glaube, daß hier auch der beste Platz wäre, einige zusammenfassende Worte über eine weitere färberisch darstellbare Veränderung zu sagen, welche die Leukozyten, insonderheit die Neutrophilen, unter dem Einflusse von infektiöstoxischen Schädigungen erfahren, wenn wir auch über deren Wesen und Bedeutung noch lange kein so klares Urteil abzugeben vermögen, wie über die bisher beschriedenen morphologischen Befunde; ich meine das Auftreten jodophiler Substanz in ihrem Protoplasma.

Einige Bemerkungen finden Sie darüber schon bei Besprechung der Färbetechnik im ersten Teile. Ich wiederhole also, daß sich eine mit Jod braun färbbare Substanz schon normalerweise in verschiedenen Zellen des Blutes findet: sehr deutlich in den roten Blutkörperchen und in den Blutplättchen, andeutungsweise in Form einer diffusen gelblichbraunen Tönung auch im Protoplasma der Neutrophilen. Die anderen Leukozytenleiber und alle Kerne bleiben frei. Diese Befunde erhält man bei Untersuchung lufttrockener Präparate nach den Methoden von Ehrlich. Wenn man aber Joddämpfe auf ganz frische, noch feuchte Blutpräparate einwirken läßt, so erhält man auch normalerweise im Protoplasma der Neutrophilen eine sattbraune Körnung, ganz ähnlich wie sie krankhafterweise auch im lufttrockenen Präparate beobachtet und als pathologische Jodophilie bezeichnet wird.

Für die Beurteilung der krankhaften Jodophilie kommen also nur lufttrockene Präparate in Betracht, und an solchen wurden auch im Verlaufe von beinahe 30 Jahren sehr zahlreiche Beobachtungen angestellt. Man fand so zunächst durch klinische Untersuchungsreihen die Tatsache, daß eine ganze Zahl von Erkrankungen mit einer über die Norm gesteigerten Jodreaktion der Neutrophilen einherzugehen pflegen, vor allem Infektionskrankheiten von ziemlicher Schwere, wie kroupöse Pneumonie, verschiedene Eiterungen und Abszeßbildungen, insbesondere Leberabszesse, appendizitische und gynaekologische Eiterungen, ferner allgemeine Sepsis, Scharlach, Diphtherie, Febris recurrens, Typhus exanthematicus; aber auch Uraemie und Diabetes im Stadium der Azidose. Dagegen fehlt eine abnorme Reaktion fast regelmäßig bei

unkomplizierter Tuberkulose, bei serösen Pleuraexsudaten, Abdominaltyphus, Influenza, Tetanus, Blattern, Masern und Malaria, ferner bei den leichten katarrhalischen Infektionen.

Aber keiner der beiden Befunde hat sich bei den betreffenden Erkrankungen als völlig konstant erwiesen. So wurde die Jodophilie öfters vermißt bei Empyemen, bei besonders schweren Pneumonien, bei foudroyanter Sepsis, dagegen wieder gefunden bei sonst negativ reagierenden Erkrankungen, wenn Komplikationen vorlagen, die an sich eine positive Reaktion auszulösen vermögen. In manchen Fällen, namentlich bei chirurgischen Erkrankungen, erwies sich die Reaktion als ein feines Reagens; wurde z. B. durch Eröffnung eines Abszesses der Krankheitsprozeß zum Abschlusse gebracht, so verschwand die Reaktion; trat Eiterretention und neue Abszeßbildung auf, so erschien sie wieder; hatte ein Eingriff den Hauptherd der Erkrankung nicht getroffen, so blieb sie bestehen (siehe Reich[1]) und Küttner[2]). Auch zeigte z. B. ihr Fortbestehen nach der Krise bei Pneumonien eine verzögerte Lösung oder Übergang in Eiterung an, ihr Bestehen bei einem pleuritischen Exsudate wies auf dessen pneumonischen Ursprung, beim Typhus auf eine schwere Komplikation hin. Man kam so begreiflicherweise dazu, dem positiven Ausfalle der Reaktion eine gewisse Bedeutung für die Differenzialdiagnose und manchmal auch für die Prognosenstellung einzuräumen, und bei gehöriger Vorsicht können wir diese Bedeutung gewiß anerkennen, wenn sie auch keine große Wichtigkeit gegenüber sonstigen klinischen Symptomen in Anspruch nehmen kann.

Soweit kann man ja von einem einigermaßen positiven Ergebnisse der Untersuchungen sprechen. Viel schlechter aber steht es mit der Deutung des Befundes.

Einige Zeit hindurch war man geneigt, die positive Jodreaktion auf eine toxisch-infektiöse Schädigung des Leukozytenprotoplasmas zurückzuführen, mußte aber diese Meinung einschränken, als es Sabrazès und Muratet[3]) gelungen war, die Reaktion auch bei vollkommen aseptischer Eiterung im Gefolge von Terpentinölinjektion sowohl lokal im Eiter als an den Leukozyten des Kreislaufes zu beobachten. Immerhin

[1]) Beitr. zur klin. Chirurgie Bd. 42, 1904.
[2]) Zentralbl. f. Chirurgie 1904. Nr. 27; Arch. f. klin. Chirurgie Bd. 73.
[3]) Ref. Fol. haemat. Bd. 1. Nr. 7, 1904.

hat sich die z. B. auch von Woskressenski*) verteidigte Ansicht zu erhalten vermocht, daß die jodophile Substanz, welche ja wahrscheinlich eine Glykogen-Eiweißverbindung darstellt, eine Schutzreaktion der Leukozyten gegen infektiös-toxische oder mechanische Schädigungen bedeute. Manche Autoren waren auch schon bereit, ihre Träger im Blute als Einwanderer aus den lokalen Entzündungs- und Eiterherden anzusprechen, genau so wie die Träger der sudanophilen Fetttröpfchen.

In Wirklichkeit hat sich aber aus den zahlreichen Beobachtungen der Literatur bisher kein halbwegs sicherer Schluß auf das Wesen und die Bedeutung der Jodophilie in den Neutrophilen — andere Zellarten kommen nicht in Betracht — ergeben, ja wir haben nicht einmal sichere Anhaltspunkte für die Richtung, in welcher sich deren Beurteilung ermöglichen ließe. — Wir müssen daran festhalten, daß jodophile Substanz auch in den normalen Neutrophilen vorhanden ist, wahrscheinlich aber in anderer Bindung als unter krankhaften Verhältnissen und deshalb schwerer darstellbar; das geht wohl aus der Verschiedenheit der Reaktion im lufttrockenen und im feuchten Präparate hervor. Es sind auch sonst Anhaltspunkte dafür vorhanden, daß negativer Ausfall der Reaktion und Glykogenmangel durchaus nicht zusammenfallen müssen. Es wird sonach vor allem Klarheit darüber zu schaffen sein, unter welchen physikalisch-chemischen Bedingungen die Reaktion bei Vorhandensein von Glykogen positiv oder negativ ausfällt, und dann erst wird es möglich sein, hieraus Schlüsse auf die dabei mitspielenden Zustandsänderungen im Leukozytenleibe zu ziehen und vielleicht darnach die Bedeutung der Jodreaktion zu beurteilen.

Einstweilen müssen wir uns mit der sehr bescheidenen Ausbeute der vorliegenden Beobachtungen an differenzialdiagnostisch und prognostisch gelegentlich verwendbaren Hilfsbefunden zufriedenstellen.

Von bedeutendem praktischem und theoretischem Interesse ist es nun, daß die neutrophilen Zellen vollkommen analoge morphologische Veränderungen wie bei den infektiösen Leukozytosen auch bei den mit Leukopenie einhergehenden Infektionskrankheiten erfahren, insbesondere beim Abdominaltyphus

*) Inaug.-Diss. Moskau. Ref. Fol. haem. Bd. V Heft 8, und Bd. IX, Heft 2

und bei der Miliartuberkulose oder bei jenen selteneren Fällen schwerer septischer Allgemeininfektionen, bei denen sich anstatt der mit Rücksicht auf den Infektionserreger erwarteten Leukozytose eine Leukopenie findet. Die Neutrophilen, welche in diesen Fällen im Blute kreisen, kämpfen also zweifellos auch hier einen schweren Kampf und wir finden auch trotz der Leukopenie oftmals in beträchtlichem Verhältniswerte unreife Formen, Myelozyten und Reizungszellen, zum Zeichen dessen daß das myeloide Gewebe geschädigt ist. Vielleicht spielt sich gerade in solchen Fällen ein größerer Teil des Kampfes im myeloiden Gewebe selbst ab, welches durch die Giftwirkung derart geschädigt wird, daß nur eine sehr geringe Zahl seiner Produkte ausgesendet wird. Wir kennen ja auch anatomische Veränderungen im Markgewebe als Ausdruck der direkten Krankheitslokalisation. So beim Typhus Haemorrhagien, Entzündungsherde und Nekrosen und bei der Tuberkulose miliare Tuberkel im Marke. — Ganz abgesehen hievon ist aber mitunter in Spätstadien schwerer Typhuserkrankungen im Marke ein Schwund der Myelo- und Granulozyten überhaupt und eine Art von myeloblastischer Umwandlung gefunden worden, offenbar als Ausdruck eines Erschöpfungszustandes des Markgewebes infolge der zu intensiv und zu lange dauernden Schädigung. Man würde aber fehlgehen, wenn man eine solche Erschöpfung in jedem Falle annähme. Ich habe selbst z. B. einen Fall gesehen,*) wo sich an einen ziemlich schweren und von Anfang an mit meningealen Störungen einhergehenden Typhus, der die gewöhnliche Leukopenie aufgewiesen hatte, eine schwere Septikaemie mit typischer neutrophiler Leukozytose bis zu einer Höhe von 71.000 anschloß: einzelne Zellbilder aus dem Blute dieses Falles sind in den Tafeln wiedergegeben. Das ist wohl an sich ein Beweis dafür, daß hier der Typhus gewiß keine Erschöpfung oder Verkümmerung des Granulozytenapparates erzeugt hatte.

a) Markveränderungen dabei.

Ich habe aber in einem krassen Falle**) den Beweis zu erbringen vermocht, daß extreme Bilder von Leukopenie bei septischen Erkrankungen durch eine eigenartige Verkümmerung, eine förmliche Aplasie des Granulozytenapparates bedingt sein können, derart, daß sich in dem an sich sehr zellarmen

b) Granulozytenaplasie.

*) Wr. klin. Wochenschr. 1907. Nro. 6.
**) ebendort.

Knochenmarke dann neben Lymphozyten und Plasmazellen nur ganz vereinzelte Myelo- und Granulozyten überhaupt vorfinden. Das sind gewiß Ausnahmsfälle, welche wahrscheinlich doch auf einer abnormen Beschaffenheit des Markgewebes vor Eintritt der Infektion beruhen, die aber immerhin praktisch wegen der außerordentlich schlechten Prognose wichtig sind und auch theoretisch Beachtung verdienen. Es scheinen seither noch einzelne meinem Falle ähnliche Dinge beobachtet worden zu sein. Im Blute äußert sich eine solche Beschaffenheit des myeloiden Gewebes durch Leukopenie mit extremer Verminderung der Granulozyten im Blute; in meinem Falle fand ich das einemal bei einer Gesamtleukozytenzahl von 940 im mm³ unter 532 weißen Zellen keine einzige polymorphkernige Zelle, und in Trockenpräparaten erst nach stundenlangem Suchen ganz vereinzelte Exemplare von Neutrophilen; bei einer zweiten Untersuchung bei einer Gesamtzahl von 1950 im mm³ einen Wert von 0.28% Neutrophilen, während 93—96% Lymphozyten und 0.5—1.5% Plasmazellen gezählt wurden.

Wenn wir von diesen Ausnahmsfällen mit wirklicher Granulozytenaplasie absehen, müssen wir also daran festhalten, daß die Infektionsleukopenie bei völlig reaktionsfähigem und in Bezug auf zelluläre Zusammensetzung normalem Markgewebe entsteht und als eine ausschließlich in der Art und Stärke der Infektion begründete eigenartige biologische Reaktion aufzufassen ist. Sie steht nicht in einem strikten Gegensatze zur Leukozytose, kann vielmehr im Verlaufe einer und derselben Krankheit auf die letztere folgen — und umgekehrt. Man kann niemals sagen, daß eine Infektionskrankheit, welche der Regel nach mit Leukozytose einhergeht, nicht auch unter andauernder Leukopenie verlaufen könne, und man kann auch auf der anderen Seite nicht behaupten, daß Infektionskrankheiten, zu deren typischem Bilde die Leukopenie gehört, nicht hie und da auch ohne jede Komplikation leukozytotische Werte im Blute aufweisen können. Auch bei Typhen kommt das, wenn auch in recht bescheidenen Grenzen, manchmal vor, wie ich aus eigener großer Erfahrung weiß, ohne daß man irgend einen Grund dafür aufzufinden vermochte.

Man kann sich vielleicht über die Schwierigkeit der Frage, warum die eine Infektion regelmäßig Leukozytose, die andere ebenso gesetzmäßig Leukopenie erzeugt, während

doch in jedem der Fälle ausnahmsweise einmal das Gegenteil bestehen kann, am besten mit der folgenden Annahme hinweghelfen. Bei der einen Gruppe haben die Gifte der Krankheitserreger in jener Konzentration, welche gewöhnlich das typische Krankheitsbild hervorruft, die Eigenschaft, einen hochgradig gesteigerten Verbrauch von Neutrophilen im kreisenden Blute herbeizuführen und demnach als naturgemäße biologische Reaktion eine neutrophile Leukozytose auszulösen; nur eine abnorme Stärke der Giftwirkung führt bei solchen Fällen durch eine zu starke direkte Schädigung des myeloiden Gewebes zu einer Unterdrückung der Leukozytenausschwemmung und manchmal sogar, bei längerer Dauer und vielleicht bestehender Disposition, zu einer Knochenmarksatrophie trotz des bestehenden großen Leukozytenbedarfes; daher sehr ernste Prognose in diesen Fällen. Bei der zweiten Gruppe wenden sich wahrscheinlich die Gifte der Infektionserreger nur zu einem geringeren Teile an die Neutrophilen, bewirken aber in jener Konzentration, welche bei Erzeugung des typischen Krankheitsbildes vorhanden ist, bereits eine Schädigung des Markgewebes im Sinne der Unterdrückung der Ausschwemmung und im weiteren Gefolge eventuell auch der myeloblastischen Entdifferenzierung oder der Atrophie, während nur eine ganz wesentliche Virulenzabschwächung — und vielleicht mitunter andere, uns nicht bekannte Umstände — eine in mäßigem Grade gesteigerte Granulozytenausschwemmung und Proliferation, also eine geringe Leukozytose bedingen. Das kann der Fall sein etwa ganz zu Beginn der Erkrankung, ehe noch die charakteristischen, durch stärkere Giftwirkung erzeugten Krankheitserscheinungen auftreten (Initialstadium des Typhus), oder bei Nachkrankheiten in der Rekonvaleszenz, wenn die Bakterien in ihrer Virulenz durch den siegreichen Einfluß des ihrer Herr werdenden Organismus beträchtlich abgeschwächt sind und dann z. B. gegen die Regel auch Eiterung auslösen (Typhusbazillen-Abszeß). — Ich bin mir wohl bewußt, daß dieser Erklärungsversuch nicht für alle Fälle ausreichend ist, aber über die meisten Vorkommnisse wird er befriedigenden Aufschluß geben.

6) Verhalten der anderen Leukozytenarten bei der neutrophilen Leukozytose.

Ich kann das Kapitel der infektiösen Blutveränderungen nicht verlassen, ohne noch wenigstens mit kurzen Worten neben den Neutrophilen, welche bisher ausschließlich das Feld beherrschten, auch des Verhaltens der anderen Leukozy-

tenarten zu gedenken, da sich auch aus ihm interessante Ausblicke ins funktionelle und biologische Gebiet ergeben.

c) der Eosinophilen;

Da ist vor allem von den Eosinophilen zu sprechen, dem Widerpart der Neutrophilen im Blute infektiös Erkrankter. Es ist Ihnen allen geläufig, daß sich die Eosinophilen an den eben geschilderten Kämpfen der Neutrophilen im Blute in keiner Weise beteiligen, daß sie vielmehr geradezu regelmäßig die Flucht vom Kriegsschauplatze ergreifen und entweder gar nicht oder doch nur in verschwindend kleiner Zahl im kreisenden Blute angetroffen werden, wenigstens insolange, bis die Erkrankung ihren Höhepunkt überschritten hat. Wir werden aus dieser Tatsache wohl nur den Schluß ziehen können, daß die Eosinophilen eben mit jenen Kämpfen, welche sich da im Kreislaufe abspielen, nicht das Mindeste zu tun haben, ja daß sie durch jene Stoffe, welche die Neutrophilen in den Kreislauf rufen, im gerade entgegengesetzten Sinne zumeist an die fixen Gewebe ihrer Bildungsstätten gekettet werden, daß also, um mich üblicher Worte zu bedienen, jene Stoffe, welche auf die Neutrophilen positiv chemotaktisch wirken, auf die Eosinophilen eine negative Chemotaxis ausüben. Dem scheint wenigstens bei einigen Infektionen tatsächlich so zu sein, denn bei der kroupösen Pneumonie, beim Typhus, bei der Miliartuberkulose finden wir bis zum Überschreiten des Höhepunktes der Krankheit w i r k l i c h oder b e i n a h e überhaupt keine Eosinophilen im Blute. Aber die Wirkung ist doch nicht bei allen Erkrankungen die gleiche: die Eosinophilen scheinen da ein sehr feines Reagens zu sein. Denn z. B. bei Strepto- und Staphylokokken-Infektionen sehen wir auch in schweren Fällen sehr selten einen so hochgradigen oder vollkommenen Mangel der Eosinophilen im Blute; und vollends bei den leichteren Erkrankungen durch Einwirkung dieser Bakterien sind sie während des ganzen Verlaufes zu finden und öfters gar nicht einmal selten, oder sie fehlen höchstens während der allerersten Attacke. So habe ich das beim akuten Gelenksrheumatismus beobachtet, aber auch bei der zerebrospinalen epidemischen Meningitis, wenn sie nicht stürmisch in einem Zuge zum Tode führte, sondern milder, rezidivierend verlief; ebenso bei verschiedenen Formen der Tuberkulose. So günstig uns also nach den eben mitgeteilten Erfahrungen das Wiederauftreten der Eosinophilen im Blute während eines Typhus oder einer Pneumonie erscheint, so wenig Wert

werden wir bei den gerade vorhin erwähnten Erkrankungen auf eine niedrige oder selbst normale Zahl der vorhandenen Eosinophilen legen dürfen.

b) der Mastzellen;

Noch viel weniger ist über die Mastzellen zu sagen. In meiner Arbeit über das Blut bei Infektionskrankheiten finden Sie über diese Zellen überhaupt kein Wort — aus dem einfachen Grunde, weil ich diese Zellen damals noch viel zu wenig kannte, sie im Zählpräparate noch nicht zu agnoszieren vermochte, und sie mir in den fast ausschließlich mit Triazid gefärbten Trockenpräparaten zumeist entgingen. Erst seit ich mich von 1900 an mit dieser Zellform recht lebhaft beschäftigt habe, konnte ich auch Erfahrungen über ihr Vorkommen bei Infektionskrankheiten sammeln und muß sagen, daß sie mir völlig belanglos erscheinen. Sie fehlen niemals ganz, sind entweder in normaler Zahl oder spärlich vorhanden und weisen keinerlei belangreiche Veränderungen auf.

c) der Lymphozyten;

Und nun noch ein Wort über die Lymphozyten. Sie spielen eine durchaus passive Rolle bei der Infektionsleukozytose. Niemals sind sie, soferne es sich um erwachsene Kranke handelt, absolut vermehrt, häufig dagegen nicht nur wegen der gleichzeitigen Zunahme der Granulozyten relativ, sondern auch in beträchtlichem Grade absolut vermindert, besonders in schweren Krankheitsfällen. Morphologisch weisen sie keinerlei Abnormitäten auf. Es ist immer das gleiche, nur graduell verschiedene Bild bei den verschiedenartigsten infektiösen Leukozytosen. Etwas anders gestaltet sich ihr Verhalten bei den infektiösen Leukopenien. Auch hier können sie relativ und absolut spärlich oder direkt vermindert sein, besonders in den Anfangsstadien der Blutveränderung; später aber treten sie nicht selten, wenigstens beim Abdominaltyphus, stark in den Vordergrund, zumeist mehr durch ihre relative Reichlichkeit bei beträchtlicher Verminderung der Granulozyten, mitunter aber auch durch eine allerdings nur selten bescheidene Grenzen überschreitende absolute Zunahme. Dann kommt hie und da auch einmal ein unreifer Großlymphozyt in den Kreislauf.

d) »Lymphatische Reaktion«.

Eine aktive Rolle kommt den Lymphozyten nur in ganz seltenen Fällen akuter septischer Infektionen, hauptsächlich in jugendlichem Alter zu. Ich betone bei dieser Gelegenheit gleich, daß meine bisherigen Feststellungen sich nur auf Erwach-

sene bezogen, und daß im Kindesalter auch bei den infektiösen Leukozytosen die Lymphozyten gerade so wie in der Norm eine weitaus bedeutungsvollere Rolle spielen und weniger zurücktreten als beim Erwachsenen. Die wenigen Fälle, welche ich aber hier im Auge habe, sind sehr seltene Ausnahmen, welche bisher merkwürdigerweise entweder ausschließlich von mir, oder doch *fast* nur von mir beobachtet wurden. Ich habe einen dieser Fälle, welche ich mit der Benennung: «lymphatische Reaktion auf akute Infektionen» zu kennzeichnen pflege, bereits vor 5 Jahren*) veröffentlicht; seither habe ich noch drei analoge Fälle gesehen, welche aber noch der öffentlichen Mitteilung harren. Immer handelt es sich um jugendliche Individuen, in den letzten 3 Fällen direkt um Kinder, bei denen eine auffällig lange dauernde schwere Angina mit regionären und allgemeinen Drüsenschwellungen und eventuell auch mit deutlichem Milztumor, oder aber eine im Anschlusse an eine solche Angina anderweitig (in den Gallenwegen) lokalisierte infektiöse Erkrankung mit einer lymphatischen Leukozytose ganz ungewöhnlicher Art einherging. Das erstemal war ich über den bisher vollständig unbekannten Befund derart betroffen, daß ich eine akute sublymphaemische Lymphomatose, im Wesen also eine akute lymphatische Leukaemie diagnostizierte; denn es fanden sich bei 16.700 Leukozyten nur rund 15% Granulozyten und beinahe 85% Lymphozyten von zum Teile beträchtlicher Vergrößerung und den Charakteren unreifer jugendlicher Elemente. Aber der Patient ward gesund und sehr allmählich wurden in seinem Blute die Leukozytenverhältnisse auch wieder normal. Ich habe dann noch zweimal analoge Blutbefunde bei Anginen und einmal bei einem postanginösen Ikterus gesehen, wobei in den ersten zwei Fällen von anderer Seite die Diagnose oder wenigstens der Verdacht einer akuten Leukaemie ausgesprochen worden war. Alle wurden gesund. Ich gehe jetzt auf die morphologischen Einzelheiten dieser Fälle nicht ein, will auch keine Hypothesen über ihre Deutung aufzustellen versuchen, möchte vielmehr nur wegen der schwerwiegenden diagnostischen und prognostischen Bedeutung dieser seltenen Vorkommnisse auf sie hingewiesen haben.

*) Wr. klin. Wochenschr., 1907, Nr. 6.

Neutrophile Leukozytose und Leukopenie bei anderen Erkrankungen.

Damit hätte ich nun wohl so ziemlich alles gesagt, was sich, ohne ins einzelne einzugehen, über die biologischen leukozytären Reaktionen der Leukozytose und Leukopenie bei Infektionskrankheiten und auch über ihre Pathogenese und theoretische und praktische Bedeutung sagen läßt. Anschliessen möchte ich nur noch die Bemerkung, daß die Befunde an den Neutrophilen bei den Infektionskrankheiten durchaus nicht allein dastehen. Wo immer durch andere Prozesse, sagen wir durch ein Karzinom, eine neutrophile Leukozytose von pathologischer Bedeutung erzeugt wird, läßt sich an der Morphologie der Neutrophilen im Blute feststellen, daß sie auch hier in ähnlicher Weise wie bei den Infektionen eine Kampfstellung bezogen haben, wenn auch die Veränderungen schwerlich jemals eine auch nur annähernd so hohe Entwicklung erreichen, wie bei den Infektionskrankheiten. Aber im Prinzipe ist ihre Tätigkeit auch hier die gleiche: sie sind auch hier Kämpfer des Organismus gegen schädliche Stoffe, welche in den Kreislauf gelangt sind, die Träger der allgemeinen Abwehrreaktion des Organismus gegen diese Schädlinge. In einem viel geringeren Grade dürfte das, wie schon oben auseinandergesetzt, auch für die physiologischen Leukozytosen, die Verdauungs- und Arbeits-Leukozytose zutreffen. Eine etwas zweifelhafte Stellung in dieser Hinsicht dürfte nur die posthaemorrhagische Leukozytose einnehmen, jene Vermehrung hauptsächlich der neutrophilen Leukozyten, welche im Anschluß an stärkere und sehr starke Blutungen in einem außerordentlich verschiedenen Maße eintritt und nach sehr schweren und namentlich nach mehrmals rasch nacheinander wiederholten Blutungen hohen Grades sogar Werte bis zu 50.000 und darüber erreichen kann. Hier spielt wohl in erster Linie der mächtige Reiz des Blutverlustes auf das Knochenmark in dem Sinne einer überstürzten Mehrausschwemmung und weiterhin im Sinne einer überstürzten Neubildung roter Blutkörperchen eine Rolle, insoferne als hiebei auch der Granulozytenapparat als ein mit dem erythroblastischen untrennbar verbundenes System mitgetroffen wird und sich an der Reaktion weit über das in funktioneller Hinsicht erforderliche Ausmaß hinaus beteiligt. Bei stärkeren Graden dieser Leukozytose kommen

1) Leukozytose

a) nach Blutungen;

ebenso wie sonst bei toxischer Leukozytose auch unreife Elemente, gelapptkernige Neutrophile und Myelozyten, selbst Myeloblasten in einer mitunter sehr beträchtlichen Zahl in den Kreislauf, selbst wenn die Ursache der Blutung gar keinen Anlaß für eine Leukozytose in sich schließt. An toxisch-degenerative Vorgänge in den Neutrophilen aber kann ich mich, bei reiner Blutungsleukozytose wenigstens, nicht erinnern. Gewiß waren also in den von mir allerdings darauf hin nicht ausdrücklich beobachteten Fällen keine in die Augen springenden Veränderungen vorhanden: immerhin aber bin ich der Überzeugung, daß die Blutung als solche, die mit dem Blutverlust verbundene Gewebsschädigung und eventuell, wenn die Blutung eine innere war, die Resorption von Abbauprodukten des Blutes auch ganz beträchtliche funktionelle Aufgaben für die kreisenden Leukozyten herbeiführen kann, und daß hierin ein zweites ursächliches Moment für die Steigerung und Unterhaltung der posthaemorrhagischen Leukozytose gelegen sein könnte. Spielt neben der Blutung auch noch ein infektiöses oder ein in der Ursache der Blutung gelegenes toxisches Moment eine Rolle, wie z. B. so häufig beim Abortus oder bei Blutungen aus zerfallenden Neoplasmen, so wird das Bild der Leukozytose selbstverständlich in seinem Grade, seiner Entwicklung und Dauer und in seiner Morphologie durch diese Separatschädigungen oftmals im weitesten Ausmaße mitbestimmt und umgestaltet. Ein septischer Abortus mit schwerer Blutung beispielsweise kann also eine höchstgradige Leukozytose mit den schwersten morphologischen Veränderungen des neutrophilen Blutbildes, mit Myelozyten und Plasmazellen und gleichzeitig mit den durch die Blutung hervorgebrachten Veränderungen des Erythrozytenbildes darbieten, wobei Infektion und Blutung bei der Erzeugung des Leukozytenbefundes gewiß gleichzeitig in einem einfach unabgrenzbaren Ausmaße beteiligt sind.

b) bei gleichzeitiger Infektion;

Sehr schwer wird die Abgrenzung der einzelnen leukozytoseerzeugenden Faktoren zumeist auch bei Neoplasmen, insbesondere bei jenen der inneren Organe. Der Einfluß der Neoplasmen an sich scheint ein ganz ungleichmäßiger zu sein und läßt sich schwer ermitteln und abgrenzen. Wir sehen Karzinome und Sarkome mitunter ohne jede erkennbaren Einfluß auf das Leukozytenbild entstehen, sowohl in Bezug auf die absoluten und relativen Zahlenverhältnisse, als in

b) bei Neoplasmen:

Bezug auf die Morphologie; regelmäßig sind das nicht ulzerierte und nicht blutende Geschwülste. Auf der anderen Seite aber kann man sehr schwer deutbare Befunde auch bei solchen Prozessen beobachten, schwer deutbar besonders dann, wenn der Tumor selbst nicht nachgewiesen werden kann.

Daß Karzinome und maligne Neoplasmen überhaupt an sich eine allerdings wahrscheinlich in den weitesten Grenzen schwankende Giftwirkung auf den Organismus ausüben, offenkundig hervorgebracht durch abnorme Stoffwechselprodukte der atypisch wuchernden Zellen, erscheint mir aus anderen klinischen Gründen als unzweifelhaft. Auf solche toxische Wirkung müssen wir also auch die abnormen Blut- und Leukozytenbefunde zurückführen, welche ja doch manchmal in solchen Fällen auch ohne Geschwulstzerfall und ohne Blutung zur Beobachtung kommen. Daß schließlich ausgebreitete und insbesonders diffus-infiltrierende Metastasenbildung im Knochensysteme zum Teile auf rein mechanischem Wege schwere Veränderungen des Blutbildes, Anaemie sowohl mit reichlicher Ausschwemmung der verschiedenartigsten Formen kernhaltiger Erythrozyten, als eine Granulozytenleukozytose mit reichlichen Myelozyten hervorrufen, will ich hier nur als einfache Tatsache anführen. Näher gehe ich später im besonderen Teile unserer Vorlesungen auf diese Dinge ein, da sie nicht so sehr ins Gebiet der biologischen Leukozytenreaktionen als in jenes der direkten Schädigungen des Markgewebes gehören.

c) bei Vergiftungen.

Schließlich sei auch noch jener neutrophilen Leukozytosen Erwähnung getan, welche durch direkte Vergiftung, also durch Einführung von Chemikalien, die entweder auf den Organismus als Ganzes oder auf das Blut speziell giftig wirken, hervorgerufen werden. Ich habe z. B. im Anschlusse an eine interne Schwefelsäurevergiftung eine starke Leukozytose gesehen. Ob aber in solchen Fällen das Gift als solches oder aber die durch die Verätzung gesetzten Gewebschädigungen als Ursache anzusprechen sind, bleibt mangels entsprechender Erfahrungen und experimenteller Beobachtungen eine offene Frage. Bekannt ist hingegen die leukozytoseerzeugende Fähigkeit des Nukleins bei interner oder subkutaner Einverleibung, ebenso jene der Terpentinölinjektionen, welche beide gewissermaßen als Proben auf die Reaktionsfähigkeit des Granulozytenapparates experimentell und mitunter auch in einer wohl kaum gerechtfertigten therapeutischen Absicht

wendet werden*), Man hat ja die Nukleinleukozytose bezw. deren Ausbleiben seinerzeit**) als Ersatz für die Probe auf die Verdauungsleukozytose anzuwenden versucht und hat sich in anderem Sinne der Hoffnung hingegeben, bei manchen Infektionskrankheiten die fehlende Leukozytose durch Nuklein hervorzurufen und dadurch einen günstigen Ablauf der Infektion unterstützen zu können. Aber das war und bleibt wohl vergebliche Mühe. Wenn einmal durch Einwirkung eines Krankheitsprozesses, der etwa bei minderer Stärke eine Leukozytose zu erzeugen pflegt, oder eines solchen, der an sich regelmäßig mit Leukozytenverminderung einhergeht, ein leukopenischer Befund erzeugt worden ist, so ist ganz gewiß der doch relativ schwache Reiz einer Nukleindarreichung nicht imstande Wandel zu schaffen. Ein Erfolg wäre nur zu erwarten, wenn das Nuklein die Giftstoffe der Krankheitserreger in solchem Sinne und Ausmaße zu beeinflussen, abzuschwächen oder umzugestalten imstande wäre, daß sie jetzt nicht mehr leukozytoseunterdrückend wirken, also an sich eine minder schwer schädigende Wirkung ausüben; das aber ist wohl niemals gelungen.

Etwas anders ist hinwiederum die durch direkte Blutgifte erzeugte Leukozytose zu bewerten. Es handelt sich da um chemische Stoffe, welche das Blut selbst, im besonderen die Erythrozyten und damit wohl auch die zugehörigen Elemente des Markgewebes in hohem Grade schädigen, wie z. B. Kalium chloricum oder Phenylhydrazin oder Nitrobenzol, Pyrodin und andere. Hier mag zum Teile wohl auch eine direkte Reizung des Granulozytenapparates durch die Gifte selbst erfolgen, zum Teile aber dürfte die schwere Schädigung des erythroblastischen Apparates, die sich in reichlichem Erythrozytenzerfall mit allen zugehörigen morphologischen Befunden im Blute sowie in der Ausschwemmung von Erythroblasten ins kreisende Blut äußert, eine Mitreaktion des Granulozytenapparates hervorbringen, ganz analog wie die schweren Blutungen, von deren Folgen oben gesprochen wurde. Das Leukozytosenbild ist dann auch ein durchaus ähnliches.

*) Neuerdings sind von Decastello und Krjukoff auch Gelatineinjektionen in diesem Sinne zur „Funktionsprüfung des Knochenmarkes" verwendet worden (Med. Klinik 1911, Nro. 6 u. 7.)

**) Hartung: Wr. klin. Wochenschr. 1895, Nro. 10 und 11.

2) Leukopenie

Wenn ich hiemit die allgemeine Erörterung der neutrophilen Leukozytose abschließe, so drängt sich wegen der vielfachen Zusammenhänge mit ihr als nächster Gegenstand der Besprechung die L e u k o p e n i e b e i n i c h t i n f e k t i ö s e n E r k r a n k u n g e n auf. Die Infektionsleukopenie habe ich schon früher im Anschlusse an die Infektionsleukozytose in ihrer Bedeutung und Pathogenese gewürdigt, es bleiben mir also nur die leukopenischen Befunde bei sonstigen chronischen Erkrankungen zu besprechen. Ich kann mich da in aller Kürze fassen und geradezu summarisch vorgehen, weil nur wenige Tatsachen vorliegen, die von theoretischem Interesse sind oder Anhaltspunkte in pathogenetischerHinsicht zu geben vermöchten.

a) physiologisch;

Als allgemein bedeutungsvoll will ich zunächst nur noch einmal die Tatsache hervorheben, daß erstens bei vollständiger Körperruhe die Leukozytenzahl am niedrigsten ist, und daß zweitens ein schlechter Ernährungs- und körperlicher Erschöpfungszustand ebenfalls einen Tiefstand der Leukozytenzahl und ein Ausbleiben oder doch eine Mangelhaftigkeit sonst zu erwartender leukozytotischer Reaktionen begünstigt. Und in beiden Fällen ist der Tiefstand der Gesamtleukozytenzahl hervorgerufen durch eine Abnahme der Granulozyten, im wesentlichen also, da die Eosinophilen und Mastzellen vermöge ihrer niedrigen Normalwerte nicht in Betracht kommen und sich auch durchaus inkonstant verhalten, durch eine besondere Spärlichkeit der Neutrophilen im kreisenden Blute, während die Lymphozyten sich in durchaus normaler Zahl im Blute vorfinden, relativ genommen also ein in verschiedenem Ausmaße hervortretendes Übergewicht über die Granulozyten erhalten.

b) bei Unterernährung;

Dieser Befund der Leukopenie durch Abnahme der Granulozyten bei gleichzeitig normaler absoluter Zahl und infolgedessen bei relativem Überwiegen der Lymphozyten gibt nun auch allen hier zu besprechenden Formen der Leukopenie die Signatur. Das Wesen dieses Zustandes ist also wohl durchwegs in einem Darniederliegen der Leukozytenausfuhr aus dem myeloiden Gewebe und in weiterer Folge wenigstens wahrscheinlich in einem Darniederliegen der Produktion seitens des Granulozytenapparates zu suchen. Gerade hier zeigt sich also, wie bei so vielen anderen Gelegenheiten, wieder die Unabhängigkeit und das gegensätzliche Verhalten von Granulozyten- und

Lymphozytensystem: während das erstere geschädigt erscheint und die gleichen Bahnen geht wie der erythroblastische Apparat, bleibt das lymphatische System vollständig unbeeinflußt und seine Produkte sind zahlenmäßig sowohl als morphologisch in durchaus normaler Weise im Kreislaufe vertreten.

Die Ursache für die eben skizzierten Befunde aber kann nach all' dem früher über Entstehung und Bedeutung der Leukozytose Gesagten nur in einer herabstimmenden Einwirkung des Krankheitsprozesses bzw. gewisser infolge der Erkrankung im Blute kreisender Stoffe auf die funktionelle Betätigung des Granulozytenapparates bestehen. Näheres über die Natur dieser Stoffe wissen wir nicht; wir müssen uns darauf beschränken, festzustellen, daß auf der einen Seite eine ganze Anzahl chronisch-anaemischer Prozesse durchaus verschiedener Ätiologie und Pathogenese mit einem solchen Leukozytenbefunde einherzugehen vermögen, auf der anderen Seite zahlreiche und anscheinend auch in ihrer Entstehung nicht einheitliche Erkrankungsprozesse des Leber-Milzsystemes, nämlich die verschiedenen Arten von Zirrhosen mit Einschluß des sogenannten B a n t i' schen Symptomenkomplexes, endlich organotoxische Erkrankungen, vor allem der Morbus Basedowi und die minder typischen Formen von Hyperthyreose.

a) bei Anaemien.

Am leichtesten erklärlich erscheinen uns unter all' den erwähnten Formen die Leukopenien bei langedauernden und schweren Anaemien, wenn durch immer wiederholte Zerstörung von Blut im Kreislaufe oder durch immer wiederkehrende Blutverluste das Markgewebe, hauptsächlich allerdings der erythroblastische Apparat, mit ihm zugleich aber doch auch das ihm in untrennbarer Verbindung angegliederte Granulozytensystem über ihre Leistungsfähigkeit hinaus in Anspruch genommen worden und schließlich in einen gewissen Erschöpfungszustand verfallen sind und in ihm verharren. Es wird uns also nur natürlich und beinahe selbstverständlich erscheinen, daß die perniziöse Anaemie während jener Phasen ihres Verlaufes, wo die blutzerstörende Giftwirkung über die regenerative Tätigkeit des Markgewebes überwiegt und der Gesamtzustand ein schlechter oder sich noch verschlechternder ist, als geradezu regelmäßige Teilerscheinung des Blutbildes eine so geartete Leukopenie aufweist. Ein weiterer Beweis für die gegebene ätiologisch-pathogenetische Deutung des

Leukozytenbefundes liegt darin, daß gerade bei der Perniziosa während der Remissionen, der raschen Besserungen, und allerdings auch während des Beginnes etwaiger rascher Nachschübe der Giftwirkung (während stürmischer haemolytischer Attacken also) sich auch der Leukozytenbefund ändert, zur Norm zurückkehrt oder gar in eine Granulozytenleukozytose umschlägt — wenn auch nur auf kurze Zeit.

In gleicher Weise begreiflich wird uns die Leukopenie durch Granulozytenmangel bei chronischen Blutungsanaemien, besonders infolge von hartnäckig immer wiederkehrenden kleinen Blutungen erscheinen, wo sich ebenfalls schließlich das gesamte Markgewebe in schwerem Erschöpfungszustande befindet. Minder klar pathogenetisch zu deuten, aber zweifellos häufig ist ein analoger Befund bei vorgeschrittenen schweren Chlorosen; ich habe ihn seit vielen Jahren regelmäßig beobachtet und bezeichne ihn schon die ganze Zeit her als «Erschöpfungsbefund des Markes». Es ist das nicht etwa eine besondere Art von Chlorosen, sondern nur ein bestimmter schwerer Grad der Erkrankung, zu welchem es gewöhnlich dann kommt, wenn eine mittelschwer chlorotische Person namentlich unter ungünstigen hygienischen Bedingungen weiter zur Arbeit gezwungen wird, wenn sie nicht ruht und nicht die richtige Behandlung findet. Jede Chlorose, die früher ein ganz anderes Leukozytenbild geboten hat, kann unter solchen Umständen zu einer schweren mit leukopenischem Erschöpfungsbefunde gemacht werden.

Die pathologisch-histologischen Untersuchungen des Markgewebes post mortem und experimentelle Untersuchungen haben uns außer den schon angeführten auch noch weitere Argumente dafür an die Hand gegeben, daß die anaemische Leukopenie durch eine direkte Schädigung des Granulozytenapparates im Markgewebe hervorgebracht sein muß: Es ist wiederholt gelungen (s. o. N a e g e l i), bei weit vorgeschrittenen perniziösen Anaemien eine in verschiedenem Grade entwikkelte myeloblastische Umwandlung des normalerweise fast rein myelozytischen Granulozytenapparates nachzuweisen, und auch bei Blutungsanämien haben M o r a w i t z und R e h n*) gleiche Befunde zu erheben vermocht. Ich möchte aber gleich hier ausdrücklich davor warnen, diese Befunde im Marke

*) l. c.

etwa als Bedingungen für das Entstehen der Leukopenie anzusehen: sie sind nur der Ausdruck der weitestvorgeschrittenen Erschöpfungszustände, von denen es wohl keine Erholung mehr geben dürfte. Ich habe aber z. B. in einem von mir selbst mehr als 4 Jahre lang beobachteten Falle einer schweren typischen perniziösen Anaemie post mortem nichts von einer bemerkenswerten myeloblastischen Umwandlung des Granulozytenapparates im Knochenmark nachweisen können, sondern ein enorm zellreiches myelozytisches Mark gefunden, obwohl die betreffende Kranke während des Lebens die durchaus typischen Leukozytenbefunde geboten hatte.

) bei Zirrhosen der Leber;

Weniger einfach und klar ist die Deutung der leukopenischen Befunde bei Zirrhosen und verwandten Erkrankungsprozessen, zumal hier nur bei einem relativ kleinen Teile der Leukopenie zeigenden Erkrankungen gleichzeitig auch eine Schädigung des erythroblastischen Apparates nachweisbar ist. Die Leukopenie ist ein Attribut beinahe aller zirrhotischen Erkrankungen vom Laennec'schen atrophierenden Typus und scheint insbesondere bei jenen eine Rolle zu spielen, welche auch eine wesentlichere Vergrößerung der Milz hervorrufen. Das gibt immerhin schon einen Anhaltspunkt für die hypothetische Deutung ihrer Pathogenese. Leber und Milz bilden ja beim Erwachsenen gewissermaßen ein System: Schädigung des einen Organes ruft häufig eine Mitbeteiligung des anderen hervor, und bei Einwirkung von Schädlichkeiten, die aller Wahrscheinlichkeit nach einander nahestehen, ist einmal die Beteiligung der Milz, einmal jene der Leber im klinischen und anatomischen Krankheitsbilde die bedeutsamere. Leber und Milz stehen aber insbesondere im embryonalen Leben und schließlich doch auch noch später in verschieden inniger Verbindung zum myeloiden Gewebe, und es scheint gar nicht so absurd, wenn Schädlichkeiten, welche frei im Organismus kreisend das Leber-Milzsystem in hervorragendem Maße schädigen, in minderem und graduell verschiedenem Ausmaße auch das myeloide System treffen. Ja ich möchte auf Grund einzelner eigener Beobachtungen noch weiter gehen und sagen: Leber und Milz sind in manchen Fällen direkt mit dem myeloiden Gewebe zusammen als das Wirkungsgebiet toxischer Schädlichkeiten zu betrachten, wobei einmal mehr die Schädigung des Markgewebes von Bedeutung ist und im klinischen Krankheitsbilde vorherrscht, ein andermal mehr die

Schädigung des Leber-Milzsystemes, während die Schädigung des Markgewebes erst später oder in geringerem Grade klinisch hervortritt (siehe: Morbus B a n t i), und wobei in einer dritten Gruppe Leber und Milz ausschließlich herrschen und die Markbeeinflussung rudimentär, nur dem haematologischen Beobachter erkennbar bleibt. Das sind ja rein subjektive Vorstellungen, aber sie erscheinen mir immerhin beachtenswert und geeignet, auffällige Leukozyten- und Erythrozytenbefunde bei Leber-Milzerkrankungen erklärlich zu machen.

d) bei Hyperthyreosen.

Was endlich die Granulozytenverminderung bei B a s e d o w' scher Krankheit und minder entwickelten Hyperthyreosen betrifft, so glaube ich, daß sich insoferne ihrer Deutung keinerlei Schwierigkeiten in den Weg stellen werden, als wir ja als eines der kardinalen Symptome der Hyperthyreose einen vermehrten Eiweißabbau in allen möglichen Organsystemen kennen. Ist es verwunderlich, wenn bei der manchmal geradezu rapiden Abmagerung, bei Muskelschwund und Herzmuskelatrophie, Funktionsstörungen von Pankreas und Leber, die ebenfalls mit atrophieren können, oder in Form von Degeneration oder haemorrhagischer Entzündung mitbeteiligt sind (eigene Beobachtungen) — wenn da auch eine Schädigung des Granulozytenapparates stattfindet, die sich in einer Granulozytenverminderung und einem relativen Hervortreten der einkernigen ungranulierten Elemente äußert? Daß mitunter, wenn auch sehr selten, auch schwerste anaemische Zustände von perniziösem Charakter sich mit dem typischen Symptomenbilde des Basedow verbinden können, ist durch Veröffentlichung eines derartigen Falles durch N e u s s e r*) und später durch D e c a s t e l l o**) bekannt geworden.

Damit können wir das Gebiet der neutrophilen Leukozytose und Leukopenie vorläufig als abgeschlossen betrachten; im besonderen werden wir uns mit diesen Dingen später noch oft genug zu beschäftigen haben.

---

*) Wr. klin. Wochenschr. 1899. Nro. 15.
**) Wr. klin. Wochenschr. 1902. Nro. 52.

21. Vorlesung.

(Eosinophilie und eosinophile Leukozytose. — Mastzellenreaktionen.)

Unsere nächste Aufgabe wird es nunmehr sein, die Eosinophilie und die eosinophile Leukozytose zu erörtern.

Über den Wert und die Abgrenzung der beiden Begriffe habe ich mich schon oben ausgesprochen und will hier nur nochmals betonen, daß es sich um einen einheitlichen Zustand handelt und daß die beiden Worte nur graduelle Unterschiede bezeichnen; praktisch sowohl wie theoretisch sind sie also als gleichwertig zu betrachten und ich habe die Unterscheidung nur aufgestellt, um einer nicht ganz sinngemäßen Anwendung des Namens «eosinophile Leukozytose» aus dem Wege gehen und jede Vermehrung der Eosinophilen bei normaler Gesamtleukozytenzahl kurz kennzeichnen zu können. Ich werde im folgenden durchwegs die Bezeichnung Eosinophilie als die allgemein gebräuchliche und kürzere verwenden.

Wir sind vorläufig nicht imstande, uns mit gleicher Ausführlichkeit und Klarheit über die funktionellen Aufgaben der eosinophilen Zellen auszusprechen, wie wir es bezüglich der Neutrophilen vermochten, und sind deshalb auch, was die Pathogenese und die pathologische und klinische Bedeutung der Eosinophilie betrifft, viel schlechter daran. Ich halte es deshalb für das richtigste, wenn ich zunächst die wesentlichsten Tatsachen über das Auftreten einer Eosinophilie, über ihren Verlauf und über ihren Zusammenhang mit den einzelnen Vorkommnissen im Verlaufe der betreffenden Krankheitsbilder berichte und erst dann den Versuch unternehme, aus diesen Vorkommnissen einen Schluß auf die Bedeutung der Eosinophilie zu ziehen.

1.) Verhalten der Eosinophilen bei Infektionskrankheiten. Postinfektiöse Eosinophilie.

Die auffälligste Tatsache ist da zunächst, daß die eosinophilen Zellen bei akuten bakteriellen Infektionen eine dem Verhalten der Neutrophilen geradezu entgegengesetzte Rolle spielen. Ich habe es schon früher hervorgehoben und wiederhole nochmals, daß wenigstens während des ersten Ansturmes einer akuten bakteriellen Allgemeininfektion und auch der meisten regionären infektiösen Entzündungsprozesse die Eosinophilen entweder aus dem Blute ganz verschwunden sind oder doch nur äußerst spärlich, jedenfalls in hochgradig verminderter Zahl angetroffen werden. Ist die Höhe der Erkrankung erreicht und überschritten, so kehren sie allmählich wieder, bei den einzelnen Krankheitsformen in etwas verschiedener Weise: bei der kroupösen Pneumonie z. B. kurz vor der Krise oder während dieser, beim Abdominaltyphus in der Deferveszenz, bei rekurrierend und rezidivierend verlaufenden Kokkeninfektionen zumeist schon bald nach dem Nachlassen der ersten schweren Attacke, um dann fast nie mehr ganz zu verschwinden. Bemerkenswert ist, daß bei allen möglichen derartigen Infektionen in der Rekonvaleszenz sehr häufig eine ganz ausgesprochene, wenn auch selten höhergradige Vermehrung unserer Zellen beobachtet werden kann, welche als postinfektiöse Eosinophilie bezeichnet zu werden pflegt; sie kommt den leukozytotisch verlaufenden Infektionen ebensogut zu, wie den leukopenischen. Eine auffällig frühzeitige und starke Eosinophilie scheint nach eigener Beobachtung gelegentlich einen abortiven Krankheitsverlauf anzeigen zu können.

Einen abweichenden Verlauf im Vergleiche zu den anderen akuten Infektionskrankheiten nimmt bezüglich der Eosinophilen nur der Scharlach. Auch er hat bis zur Eruption und meistens bis zum Höhepunkt dieser eine Verminderung der Eosinophilen; kaum aber ist die Höhe des Exanthems erreicht, so steigt die Zahl der Eosinophilen rapid in die Höhe und es bildet sich eine lange dauernde Eosinophilie heraus, welche auch das Abschuppungsstadium um ein Bedeutendes zu überdauern pflegt. Es lag von vorneherein nahe, dieses eigenartige Verhalten der Eosinophilen mit dem Vorhandensein eines Hautausschlages in Zusammenhang zu bringen, seitdem man weiß, welch' große Rolle Dermatosen der verschiedensten Art für die Entstehung von eosinophilen Leukozytosen spielen. Ich will auf diese Frage zum Schlusse wieder

zurückkommen, möchte jedoch gleich hier bemerken, daß wohl eher die unmittelbare Ursache des Hautausschlages auch die Ursache der Eosinophilie als eines jenem beigeordneten Befundes sein dürfte, mit welcher Annahme auch das Ausbleiben der Eosinophilie bei Scharlach ohne Exanthem durchaus nicht in Widerspruch steht.

2) Eosinophilie nach Tuberkulinkuren.

In einem gewissen genetischen Zusammenhange mit der postinfektiösen Eosinophilie dürfte die mehrfach festgestellte Vermehrung der Eosinophilen längere Zeit nach durchgeführten Tuberkulin-Injektionskuren stehen. Sie ist beobachtet worden, wenn die Tuberkulinkur mit starker Fieberreaktion verbunden war. Während der Kur selbst und speziell während der Fieberreaktionen waren die Zahlen der Eosinophilen sogar gesunken und erhoben sich erst nachher zu ganz bedeutenden Werten. Zappert[1]) und Grawitz[2]) berichten über ganz enorme Eosinophilie unter den erwähnten Verhältnissen, und letzterer fand bei einer Gesamtleukozytenzahl von 15.000 unter 10 Zellen immer 9 Eosinophile, sodaß, Genauigkeit seiner Angaben vorausgesetzt, die Zahl der Eosinophilen über 10.000 im mm³ betragen hätte. Die Einwände, welche Fauconnet[3]) diesen Beobachtungen entgegenhält, weil vor der fieberhaften Periode das Blut nicht auf das Verhalten der Eosinophilen untersucht worden war, können wohl an dem Tatsächlichen der Befunde nichts ändern und ebensowenig an der ursächlichen Bedeutung der Tuberkulinbehandlung einen Zweifel auslösen, da eine Eosinophilie irgendwelchen nennenswerten Grades sonst bei Tuberkulösen nicht beobachtet wird.

3) Eosinophilie bei Lepra, Blastomykosen, Sporotrichosen und Filarien.

Vielleicht ist es von Belang zu erwähnen, daß im Gegensatze zu anderen Infektionskrankheiten bei Lepra mehrmals, aber durchaus nicht etwa häufig oder gar regelmäßig, eine Vermehrung der Eosinophilen beobachtet wurde, möglicherweise in irgend einem Zusammenhange mit den Hautlokalisationen dieser Erkrankung. — Ein von den bakteriellen Infektionen abweichendes Verhalten scheinen nach einzelnen diesbezüglich vorliegenden Mitteilungen die seltenen Blastomykosen (Beobachtung von Harter und Lucien[4]) des Menschen und sowohl spontan beim Menschen beobachtete

[1]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 23.
[2]) Charité-Annalen. 1891.
[3]) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 82. H. 5 u. 6.
[4]) Compt. rend. de la Soc. d. Biol. 1907.

als experimentell erzeugte Sporotrichosen (Brissaud, Joltrain und Weill[1]) aufweisen zu können. In dem einen Falle von Blastomykose (Hefeinfektion) der Meningen, den ich selbst beobachten konnte[2]), war jedoch keine Eosinophilie nachweisbar. Vielleicht darf ich hier auch die zuerst von Neusser beobachtete Eosinophilie bei der Pellagra anschließen, da nach neueren Forschungen möglicherweise hiebei Schimmelpilze, durch deren Einwirkung der für das Entstehen der Pellagra verantwortlich gemachte Mais verdorben ist, das schädigende Gift liefern. Wenigstens konnte Sturli[3]) tatsächlich ein auch tierpathogenes Gift aus dem alkoholischen Extrakte von Penicillium glaucum gewinnen.

4) Eosinophilie bei Hautkrankheiten.

Ich werde hierdurch unmittelbar zur Erwähnung der Eosinophilie als einer der häufigsten Begleiterscheinungen einer großen Reihe von Hauterkrankungen geleitet. Seit Neusser[4]) das Vorhandensein einer allgemeinen und lokalen Eosinophilie beim Pemphigus festgestellt hat, ist diese Beobachtung von allen Seiten bestätigt worden und sind analoge Vorkommnisse in verschiedener Stärke und vielfach eigenartiger Abstufung bei so ziemlich allen Hautkrankheiten beobachtet worden, mitunter sogar die höchsten Grade eosinophiler Leukozytose. Zuerst hat Canon[5]) fast gleichzeitig mit Neusser das Vorkommen von Eosinophilie bei Prurigo und Psoriasis beobachtet, und seither hat sich aus den Mitteilungen der verschiedensten Forscher ergeben, daß beinahe keine Hauterkrankung, wenigstens während einzelner Verlaufsstadien, eine stärkere oder geringere Eosinophilie vermissen läßt. Die Ekzeme der Säuglinge und kleinen Kinder weisen sie ebensogut auf wie die Ekzeme Erwachsener und der Pruritus der Greise; ebenso akute und chronisch-rezidivierende Urticaria, knotige und multiforme Erytheme und verschiedene Lichenarten, Ichthyosis, Pithyriasis rubra, die Dühring'sche herpetiforme Dermatose, die Recklinghausen'sche und auch die Paget'sche Erkrankung, Mykosis fungoides und Sarkoidgeschwülste der Haut. Die Sache ist

[1]) Compt. rend. Soc. de Biol., 1909.
[2]) Deutsch Arch. f. klin. Med. Bd. 90, 1907.
[3]) Wr. klin. Wochenschr., 1908 Nr. 20.
[4]) Wr. klin. Wochenschr., 1892, Nr. 3. u. 4.
[5]) Deutsche med. Wochenschr., 1892, Nr. 10.

nicht so aufzufassen, daß bei all' den erwähnten und manchen nicht aufgezählten Hauterkrankungen während des ganzen Bestehens eine deutliche Eosinophilie nachweisbar sein müßte; sie tritt vielmehr gewöhnlich nur während der Perioden größerer oder akuterer Ausbreitung oder kurz vorher auf und verschwindet oder ist sehr geringfügig in den spontanen oder durch therapeutische Einflußnahme hervorgebrachten Ruhepausen der Erkrankungen. Ferner ist der Grad der Eosinophilie bei den einzelnen Erkrankungsformen, auch wenn man die höchsten beobachteten Werte nimmt, ein außerordentlich verschiedener, in den relativen Werten etwa von 5% bis zu 60% reichend, wobei gerade die hohen Verhältniszahlen gar nicht selten bei gleichzeitiger sehr bedeutender Erhöhung der Gesamtleukozytenzahl erreicht werden, so daß sich dann eine ganz enorme absolute Vermehrung der Eosinophilen ergibt.

5) Eosinophilie bei Bronchialasthma u. eosinophiler Katarrhen.

Hier schließt sich vielleicht am besten an die zuerst von Gollasch beschriebene*) Eosinophilie beim Bronchialasthma und bei ähnlichen Sekretionsneurosen, so z. B. mitunter bei Bronchitis fibrinosa. Die Kinderärzte sprechen seit Czernys diesbezüglichen Mitteilungen gerne von einer «exsudativen Diathese», bei welcher fast immer Eosinophilie beobachtet wird. Es dürfte keinem Zweifel unterliegen, daß sich diese eigenartige Disposition auch ins spätere Lebensalter erstrecken kann, und in ihr Gebiet dürfte am ehesten das Bronchialasthma gehören, was auch Strümpell annimmt**), und die ihm verwandten «eosinophilen Katarrhe» der Bronchien, der Nase, des Darmes (Colica mucosa), ebenso wie eine Reihe der früher namhaft gemachten Dermatosen. Man spricht in diesem Sinne hie und da auch bereits von einer «eosinophilen Diathese». Gerade bei diesem Anlasse ist auf das Vorkommen hoher Werte eosinophiler Zellen bei

6) Nervöse Eosinophilie.

«nervösen» Menschen, insbesondere bei nervösen und hysterischen Frauen hinzuweisen; Naegeli***) spricht direkt von einer «nervösen Eosinophilie» und ich selbst habe, wenn auch ohne spezielle diesbezügliche Untersuchungen, seit langer Zeit Beobachtungen im gleichen Sinne gemacht und ihrer auch gelegentlich mündlich Erwähnung getan. Ich glaube, daß gerade bei dieser Gruppe innige Zusammenhänge

*) Fortschritte der Medizin. Bd. 7. 1889.
**) Medizin. Klinik. 1910. Nr. 23.
***) Nothnagels Handbuch, „Die Anaemie", I. Teil. 2. Aufl. 1909.

und ein Zusammenfließen der ätiologischen Momente als regelmäßig angenommen werden müssen. Die große Gruppe der mit der Marke «Uratiker» und «Oxaluriker» stigmatisierten nervösen Menschen dürfte vielfach auch durch eine Neigung zu Eosinophilie gekennzeichnet sein, doch liegen hierüber keine systematischen Beobachtungen vor.

7) Eosinophilie nach Milzexstirpation.

In ein verwandtes Gebiet leitet uns das Vorkommen von Eosinophilie in Begleitung einer meist deutlich ausgesprochenen Lymphozytose nach Exstirpation der Milz. Da dieses Organ unseres Wissens mit der Bildung oder dem Abbau gerade der eosinophilen Zellen keinen unmittelbaren Zusammenhang hat, ist wohl keine andere Annahme möglich, als daß infolge Ausfalles der Milzfunktion Stoffe im Organismus zurückgehalten oder gebildet werden, welche im Sinne einer vermehrten Ausschwemmung und Bildung eosinophiler Zellen wirksam sind, also offenbar einen vermehrten Bedarf an diesen Elementen erzeugen. So fügt sich diese Form der Eosinophilie schließlich auch in einem gewissen Sinne der früheren Gruppe an — überall handelt es sich um habituelle oder konstitutionelle Störungen im Haushalte des Organismus, die einzelne Symptome gemeinsam haben, die wir aber als Ganzes dermalen noch nicht genauer zu umschreiben und zu fassen vermögen.

8) Eosinophilie bei malignen Geschwülsten.

Bemerkenswert ist weiters das gelegentliche aber durchaus unregelmäßige Vorkommen einer Bluteosinophilie, zumeist verbunden mit gleichzeitiger neutrophiler Leukozytose, bei manchen Formen maligner Geschwülste. Ein Gesetz läßt sich wohl da nicht formulieren. Aufgefallen ist mir schon immer, daß Leukozytosen infolge bösartiger Geschwülste sich von den infektiösen vor allem dadurch zu unterscheiden pflegen, daß bei ihnen die Eosinophilen so gut wie niemals fehlen oder nur vermindert sind, es sei denn, daß die Leukozytose nicht durch die Geschwülste und deren Zerfall allein, sondern durch eine effektive Begleitinfektion mit Bakterien hervorgerufen wurde. Bei den meisten sarkomatösen und karzinomatösen Neubildungen liegt auch nicht mehr als dieser Befund vor. Bei einer Minderzahl findet sich aber eine sehr ausgesprochene allgemeine Eosinophilie, welche hohe und höchste Grade erreichen kann, wie das Reinbach*) in

*) Arch. f. klin. Chirurgie, Bd. 46, 1893.

einem Falle von angeblichem Lymphosarkom mit Knochenmetastasen beschreibt. Ich bemerke aber dabei, daß sonst Knochenmetastasen eine Eosinophilie nicht zu erzeugen pflegen, daß also ein ganz vereinzelter Fall vorliegt. Wohl aber habe ich zweimal bei bösartigen Geschwülsten des weiblichen Genitaltraktes eine sehr ausgesprochene Eosinophilie, wenn auch nicht extremen Grades beobachtet, in dem einen Falle (Ovarialkarzinom) mit gleichzeitiger neutrophiler Leukozytose, im anderen, bei einem hochgradig anaemischen, blutenden und jauchenden Uteruskarzinom, ohne stärkere neutrophile Reaktion. Vielleicht wäre hier darauf hinzuweisen, daß Blutungen und Blutresorption überhaupt leicht eine lokale Eosinophilie hervorrufen. Neuerdings hat Kappis*) aus der Freiburger medizinischen Klinik über eine enorme neutrophile und eosinophile Leukozytose bei einem malignen Tumor der rechten Lunge berichtet, der auch einzelne Metastasen im Brustbein und in zwei Brustwirbeln gesetzt hatte. Hier fand sich in der unmittelbaren Umgebung der Knochenherde keinerlei bemerkenswerte Ansammlung von Eosinophilen, dagegen zeigte das metastasenfreie Gebiet des Knochenmarkes einen enormen Reichtum an Eosinophilen, sowohl Myelozyten als polymorphkernigen Formen. — Vielleicht schließe ich am besten hier die einzelnen Fälle multipler Drüsentumoren mit allgemeiner Bluteosinophilie an, welche unter dem Namen der Hodgkin'schen Krankheit veröffentlicht wurden. In dem einen von Merrik Lincoln**) mitgeteilten Falle betrug die Zahl der Eosinophilen 68.2%, absolut über 33.000, und in den Drüsentumoren fanden sich überall große Massen eosinophiler Zellen.

9) Eosinophilie bei Granulomen.

Eine letzte und sehr große Gruppe bilden die Eosinophilien bei Erkrankungen, welche durch tierische Parasiten, insbesondere durch Helminthen der verschiedensten Art hervorgerufen werden. Es gibt beinahe keinen tierischen Parasiten, bei dessen Schmarotzertum im menschlichen Organismus Eosinophilie nicht, zum mindesten lokal, beobachtet worden wäre. Da sich gerade aus dem genauer studierten Verhalten der Eosinophilen bei dieser Krankheitsgruppe wichtige praktische und theoretische Folgerungen ableiten lassen, möchte ich auf einzelne der hieher gehörigen Beobachtungen und Vorkommnisse etwas näher eingehen.

10) Eosinophilie bei Helminthiasis.

*) Münchner med. Wochenschr., 1907, Nr. 18.
**) Boston med. et surg. Journ. 1908, Ref. Fol. haem. VI. 4. 1908.

a) bei Ankylostomiasis.

Zuerst wurde das Vorkommen einer Vermehrung der Eosinophilen bei Wurmkrankheiten von H. F. Müller und Rieder[1]) beschrieben, welche sie in zwei Fällen von Ankylostomiasis in deutlicher Ausbildung mit Werten bis gegen 10% vorfanden. Seither ist sie nur selten bei dieser Krankheit vermißt worden. Sie steht in keinem Verhältnis zu der bei der Ankylostomenerkrankung so außerordentlich häufigen Anaemie, kann auch ohne solche vorhanden sein, ja sie ist sogar regelmäßig vorhanden selbst dann, wenn sonst überhaupt keinerlei Krankheitserscheinnungen bestehen; gerade dann ist sie von größter diagnostischer Wichtigkeit, weil sie ein Mittel an die Hand gibt, Bergwerksbetriebe vor der Aufnahme von Bergleuten, die an einer latenten Ankylostomiasis leiden, zu schützen und ihre Verseuchung zu verhüten. Der Grad der Eosinophilie kann außerordentlich schwanken und speziell auch durch interkurrente infektiöse Erkrankungen stark beeinflußt werden. Ein solches Beispiel zitiert Ehrlich als persönliche Mitteilung von Leichtenstern[2]): ein außerordentlich schwer anaemischer Ankylostomumkranker mit 72% eosinophilen Zellen bekam eine Pneumonie, und während dieser fiel die Verhältniszahl der Eosinophilen auf 6—7% herab, um alsbald wieder auf 54% anzusteigen. Nach Abtreibung der größten Anzahl der Würmer fiel der Wert der Eosinophilen sofort auf 11% und später auf 8%. Über eine ganz analoge Beobachtung berichtet auch Warburg[3]), bei dessen Fall von Ankylostomiasis die eosinophilen Zellen durch eine Pneumonie von 68% bis zum fast völligen Verschwinden vermindert wurden, um erst in der Rekonvaleszenz allmählich wieder anzusteigen. Weitere Beobachtungen über diese Erkrankungen liegen von Zappert[4]) vor, der auch ebenso wie früher Bäumler[5]) auf das Vorkommen Charcot'scher Kristalle im Stuhle hinwies. Zappert sowohl als Leichtenstern, Ehrlich und Naegeli schließen aus diesem letzteren Vorkommnis in Analogie mit den Verhältnissen im Auswurfe der Asthmatiker, daß im Darmschleim der Ankylostomumkranken eosinophile Zellen vorhanden sein müssen, ohne daß darüber positive Beobachtungen vorliegen. Ich kann diese

[1]) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 48.
[2]) Anaemie, I. Abt. in Nothnagels Handbuch, Bd. 8, 1. Aufl., 1898.
[3]) 22. Kongreß f. inn. Medizin. Wiesbaden. 1905.
[4]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 23 u. Wr. klin. Wochenschr., 1892. Nr. 24.
[5]) Korrespbl. f. Schweizer Ärzte, 1881.

Lücke durch eine eigene Beobachtung ausfüllen. Im Jahre 1902 lag auf der Klinik Neusser ein Ankylostomumkranker mit 32 % und 16% Eosinophilen bei 11000 und 7750 Leukozyten, einer Erythrozytenzahl von 6,195.000 bezw. 5,731.000 und bei 62 bezw. 59% Haemoglobin nach Fleischl. Bei den gemachten Abtreibungsversuchen, besonders bei denen mit Extractum Filicis maris, gingen enorme Schleimmengen ab, welche mikroskopisch ungeheure Massen eosinophiler Zellen als den geradezu ausschließlichen zelligen Bestandteil enthielten, daneben in großen Nestern eine riesige Zahl Charcot'scher Kristalle und reiche Mengen von Ankylostomumeiern. Dieser Befund wiederholte sich jedesmal, wenn auch in wechselnder Stärke. Herr Dr. v. Stenitzer machte, wie ich glaube, damals genauere Beobachtungen und im Anschlusse daran auch solche über das Vorkommen eosinophiler Zellen im Stuhle bei anderen Erkrankungsformen, ohne daß er meines Wissens über seine Erfahrungen etwas veröffentlicht hätte. Hervorheben möchte ich noch, daß regelmäßig mit der Abtreibung der Würmer auch die Eosinophilie geringer wird, welches Verhalten übrigens Liermberger[1]) auch bei einfacher Arsenbehandlung ohne Wurmkur beobachtete, und daß Tarchetti[2]) einen sehr schweren tödlich endigenden Fall von Ankylostomiasis mit ausgesprochener Verminderung der Eosinophilen beobachtet hat. Bei sehr schwerer Ankylostomumanaemie hat auch Bäumler eine Eosinophilie vermißt.

b) bei anderen Darmparasiten.

Außer bei Ankylostomum wurde zuerst von Bücklers[3]) auf der Leichtenstern'schen Abteilung in Köln und später von anderen Autoren das zwar nicht konstante aber häufige Vorkommen einer mitunter auch ganz beträchtlichen Eosinophilie bei Oxyuris und Ascaris, hie und da selbst ein leichter Grad bei Trichozephalus und Anguillula beobachtet. Diese Befunde blieben aber von geringer diagnostischer Bedeutung.

c) bei Trichinose.

Eine sehr große praktische Rolle aber spielt die Eosinophilie bei der Trichinose. Zuerst wurde dieser Befund von dem Amerikaner Thayer[4]) und seinem Schüler

[1]) Berl. klin. Wochenschr. 1905.
[2]) La clin. med. Ital. 1904. Ref. Fol. haem. Bd. II. Nr. 5. 1905
[3]) Münchner med. Wochenschr. 1894. Nr. 2 u. 3.
[4]) Lancet 1897.

Brown[1]) erhoben, und die Konstanz der Erscheinung wurde durch die späteren Untersuchungen von Gwyn[2]), Schleip[3]), Opie[4]), Stäubli[5]), Gaisböck[6]) und anderen sichergestellt. Es ergeben sich dabei sehr bedeutende Schwankungen während des Verlaufes der akuten Krankheitsphase, und zwar wurden wiederholt, von Thayer und Brown sowohl als von Schleip, Stäubli und Gaisböck zwei Gipfel mit sehr hohen Werten zu Anfang und im Abklingen beobachtet, mit einer tiefen Senkung dazwischen, welche der Höhe der Erkrankung entspricht und die Stäubli entweder durch besonders schwere Schädigung des Organismus während dieser Zeit, oder noch lieber durch Einwirkung der anscheinend nicht seltenen bakteriellen Mischinfektionen erklären möchte. Im besonderen ergeben sich teils aus den klinischen, teils aus den experimentellen Untersuchungen Stäubli's, der mit seinem Material Meerschweinchen infizierte, noch die folgenden für Praxis und Theorie wertvollen Befunde: Erstens tritt die Eosinophilie nicht sofort mit der Einführung der Muskeltrichinen in den Magendarmtrakt auf, auch nicht als Begleiterscheinung der etwa hiedurch bedingten intestinalen Störungen, sondern erst dann, wenn die bald nach der Einführung in den Magendarmtrakt frei und geschlechtsreif gewordenen Muskeltrichinen (jetzt Darmtrichinen) etwa 6—7 Tage nach ihrer Einführung die zahlreichen Embryonen geboren, und diese dann ihre Wanderung durch die Darmzotten in die Lymphe und die Blutbahn angetreten haben. Die Eosinophilie beginnt also zwischen dem 8. und dem 13. Tage nach Eintritt der Infektion durch den Genuß trichinösen Fleisches. Außer auf die gewöhnlich während der Höhe der Erkrankung vorübergehend eintretende Verminderung ihrer Stärke ist noch mit besonderem Nachdruck darauf hinzuweisen, daß die Eosinophilie bei außergewöhnlich schwerer, tödlich endigender experimenteller Infektion entweder von vornherein ausbleibt oder doch, wenn sie anfangs aufgetreten war, vor dem tödlichen Ausgange

---

[1]) Journ. of exp. med. 1898, Nr. 3.

[2]) Zentralbl. f. Bakt. Bd. 25, Nr. 21 u. 22, 1899.

[3]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 80, 1904.

[4]) Americ. Journ. of the med. sciences, 1904.

[5]) 22. Kongr. f. inn Med. Wiesbaden, 1905 u. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 85, 1905. Zusammenfassung in „Ergebnisse d. inn. Med. u. Kinderheilkunde", Bd. VI, 1910.

[6]) Wr. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 12.

wieder vollkommen verschwindet. Völliges Ausbleiben der Eosinophilie bei einer tödlich verlaufenden Trichinoseinfektion beim Menschen hatte in voller Analogie hiezu schon früher Howard*) beobachtet.

Die große diagnostische Bedeutung der Eosinophilie bei Trichinose ergibt sich daraus, daß viele Fälle dieser Erkrankung in ihrem akuten Stadium das Bild eines Abdominaltyphus, sogar mit besonders stark positiver Diazoreaktion bieten, oder auch wegen des meist positiven Kernig'schen Symptomes, fehlender Patellarreflexe und manchmal auch wegen vorhandener Nackenschmerzen und Benommenheit einen meningealen Eindruck machen können. In solch' einem Falle ist nun die Feststellung einer Eosinophilie ein geradezu untrügliches und sicher unentbehrliches Hilfsmittel, um auf die richtige diagnostische Bahn zu kommen, welches an Sicherheit von der schließlich ja immer noch durchzuführenden Exzision und mikroskopischen Untersuchung eines Muskelstückchens kaum mehr übertroffen wird.

1) Bei Taenien und Echinokokken.

Das Vorkommen einer Bluteosinophilie ist aber auch bei allen nur möglichen sonstigen Infektionen mit tierischen Parasiten bei Mensch und Säugetier in großer Häufigkeit, wenn auch nicht mit vollkommener Gesetzmäßigkeit festgestellt worden. Zunächst bei Infektionen mit Taenien, von denen T. solium und T. mediocanellata nach den Untersuchungen von Grek und Reichenstein**) gleichwertig sind, währenddem nach Schaumanns Beobachtungen bei Bothriocephalusinfektionen im Blute immer nur wenige Exemplare eosinophiler Zellen gefunden werden. Bei Echinokokkeninfektion wurde von Sabrazès und dann von einer ganzen Reihe anderer Autoren zumeist nur eine Eosinophilie geringen Grades beobachtet; bemerkenswerterweise aber haben Sabrazès und Muratet***) zwei Beobachtungen gemacht, in welchen beiden bei Durchbruch einer Echinokokkuszyste einmal in die Gallenwege, einmal in das Nierenbecken, eine ganz bedeutende Steigerung der Bluteosinophilie zustande kam. Im ersteren Falle, der erst nach Durchbruch in die Gallenwege mit schwerem Ikterus

*) Zit. nach Staubli (Journ. of med. Research. 1907).
**) Wr. med. Wochenschr., 1908, Nr. 14.
***) Soc. de Biol de Bordeaux 1906 u. 1907. Ref. Fol. haem. Bd. 3. H. 9. 1906 u. Bd. 5. H. 5. 1908.

und Abgang von Membranen mit dem Stuhle zur Beobachtung kam, betrug die Eosinophilie 20.13%, im zweiten Falle betrug die Zahl der Eosinophilen vor dem Durchbruche 2.6%, nach dem Durchbruche aber 5—9·3%. Ein ganz gleichartiger Fall wird auch von Wagner*) mitgeteilt: nach Ruptur der Echinokokkuszyste ein Anstieg der Bluteosinophilie von ursprünglich 3% bis auf 64%. — Die Eosinophilie verschwindet bei Absterben und Verödung des Echinokokkus ebenso wie bei seiner Entfernung durch operativen Eingriff. Bei einem kleineren Teile der Echinokokkusinfektionen wurde überhaupt die Eosinophilie vermißt, etwa bei 1/4 der Zahl.

e) bei sonstigen tierischen Parasiten.

Endlich wurde Eosinophilie noch bei einer Reihe seltenerer, hauptsächlich tropischer Wurminfektionen beim Menschen und auch bei den Wurmerkrankungen der Tiere beobachtet. So liegen zahlreiche Berichte vor über eine sehr oft hochgradige Eosinophilie bei Infektion mit Filaria Medinensis und mit Filaria loa, mit Bilharzia haematobia**), bei Uncinariasis und Dracontiasis, bei Infektion mit Schistosoma Japonicum und bei der Sclerostomiasis der Pferde und der Distomiasis.

11) Medikamentöse Eosinophilie

Wenn ich jetzt noch erwähne, daß es einige Beobachtungen gibt, nach welchen Eosinophilie auch durch Medikamente erzeugt werden kann, so nach v. Noorden in zwei Fällen durch Kampher, und wohl auch durch andere Medikamente (nach Neilson und Marchildon sogar durch Jodnatrium, nach Neusser und Falta durch Pilocarpininjektion), so glaube ich alle in Betracht kommenden Formen von allgemeiner Bluteosinophilie erwähnt und zum Teile ihrer größeren Bedeutung entsprechend ausführlicher behandelt zu haben, und ich möchte mich nun zu der Frage wenden, was diese Veränderung im Blute bedeutet und wie sie zustande kommt.

II) Bedeutung und Entstehung der Eosinophilie.

1) Die Frage der lokalen Eosinophilie.

Ich muß da zunächst darauf hinweisen, daß bei allen oder wenigstens beinahe bei allen Fällen mit allgemeiner Bluteosinophilie auch in der verschiedensten Ausdehnung lokale Herde von Anhäufung eosinophiler Zellen in den Geweben, und zwar in der Umgebung krankhafter Gewebsbildungen (Tumoren, parasitäre Geschwülste), einmal auch (Sabrazès

*) Zentralblatt f. innere Medizin, 1908.
**) Siehe Kautsky Bey, Wr. klin. Rundschau, 1903, Nr. 36.

und Muratet) bei Echinokokkus der Leber in einer regionären Lymphdrüse beobachtet werden; weiters außerordentlich ausgebreitete Einlagerungen eosinophiler Zellen in jenen Schleimhäuten, von denen eosinophile Sekrete geliefert werden, so bei Asthma bronchiale in der Schleimhaut der Luftwege und bei Ankylostomiasis oder bei der Colica mucosa in der Schleimhaut des Dünn- und Dickdarmes; oder endlich unter dem Endothel jener Serosen, in denen eosinophile Exsudate entstanden sind, so z. B. in der Pleura bei Endotheliomen. Die Mitteilungen über diese lokalen Eosinophilien sind mindestens ebenso zahlreich wie jene über die allgemeine Bluteosinophilie, und es ist begreiflich, daß die große Ausdehnung und die Regelmäßigkeit dieser histologischen Befunde in den Augen sehr vieler Autoren eine große Bedeutung für ihre Auffassung der Bluteosinophilie gewonnen hat. Ich muß aber der Vollständigkeit halber jetzt gleich darauf hinweisen, daß lokale Ansammlungen eosinophiler Zellen sich gar nicht so selten auch in Fällen finden, wo eine Bluteosinophilie nicht zu beobachten ist, so in Nasenpolypen, in der Umgebung von malignen Neoplasmen oder von granulomatösen Geschwulstbildungen verschiedenster Lokalisation. Da sich vielfach in Exsudaten, in den Schleimhautsekreten und nach manchen Angaben auch in den lokalen eosinophilen Zellherden neben den polymorphkernigen auch einkernige Zellen finden und man geneigt ist, diese ohneweiters als Myelozyten anzusprechen, so ist es begreiflich, daß eine ganze Reihe von Autoren der Meinung sind, diese lokalen Herde seien autochthon, durch Metaplasie ortständiger Stellen entstanden, sie seien also nicht durch Einwanderung eosinophiler Zellen aus dem Blute mit oder ohne weitere Vermehrung in dem frisch besiedelten Gewebe zustande gekommen, sondern vom Knochenmarke, bezw. vom myeloiden Gewebe überhaupt vollkommen unabhängig. Neusser hat schon 1892 dieser Auffassung das Wort geredet und in neuerer Zeit wird sie von vielen Autoren gegenüber Ehrlich und seinen Schülern als Dogma verfochten. Auf diese Frage im gegenwärtigen Augenblicke einzugehen, habe ich aber gar nicht die Absicht, sondern ich sprach von den lokalen Eosinophilien nur deshalb, weil auch die Frage aufgeworfen wurde, ob nicht vielleicht die Bluteosinophilie einen Folgezustand der lokalen Ansammlungen dieser Zellen darstellen könne, indem in den Geweben lokal gebildete Zellen sekundär in die Blutbahn übertreten und

im Blute kreisen. Auf diese Frage möchte ich zunächst mit einigen Worten eingehen, weil nach ihrer Beantwortung das zu behandelnde Gebiet wesentlich enger gefaßt werden kann.

a) Beziehungen zwischen lokaler und Bluteosinophilie.

Meiner Überzeugung nach ist bisher nicht der mindeste Beweis dafür erbracht worden, daß eine derartige Überwanderung eosinophiler Zellen aus extramedullären lokalen eosinophilen Zellherden ins Blut stattgefunden hat. Es sprechen auch tatsächliche Beobachtungen sowohl als Schlüsse, welche sich durch die Analogie mit den neutrophilen Zellen im Blute und in lokalen Zellherden aufdrängen, direkt dagegen. Zunächst einmal sind die erwähnten Angaben, daß in den lokalen eosinophilen Zellherden und in den eosinophilen Sekreten und Exsudaten in großer Zahl, nach manchen Behauptungen beinahe ausschließlich eosinophile Myelozyten vorhanden seien, zu berichtigen. In den Geweben finden sich geradezu nur polymorphkernige eosinophile Zellen, wie das ganz besonders N a e g e l i*) hervorhebt, und in den Exsudaten und Sekreten sind die einkernigen Zellen durchaus nicht ohneweiters als Myelozyten, sondern wenigstens zum Teile geradeso wie die einkernigen Neutrophilen in derartigen Flüssigkeiten als Involutions- bezw. als Degenerationsprodukte aufzufassen, welche unter den vollkommen veränderten äußeren Verhältnissen aus ursprünglich polymorphkernigen Zellen entstanden sind. Das läßt (trotz P a p p e n h e i m' s Widerspruch) gerade das Verhalten der Kerne selbst erkennen, ihre Größe, ihr Chromatingehalt und ihre Chromatinstruktur, welche die gleichen Charaktere aufweisen, wie bei den erwähnten neutrophilen Pseudomyelozyten der Sekrete, und die jedenfalls alle Kennzeichen des Kernes einer unreifen, jugendlichen Zellform vermissen lassen: Der Kern ist klein, chromatinreich und entweder piknotisch und ohne Struktur, oder aber er läßt noch die grobbalkige Chromatinstruktur, welche nur reifen Zellen zukommt, deutlich erkennen. Kaum jemals aber sieht man einen großen, feinnetzig strukturierten chromatinarmen Kern, wie er einem wirklichen eosinophilen Myelozyten zukommt. Ich will aber mangels eigener diesbezüglicher Erfahrungen nicht leugnen, daß es möglich sei, durch intensive lokale Einwirkung, wie sie anscheinend nur das Experiment ermöglicht,

*) Ehrlichs Anaemie, 1. Heft, 2. Auflage.

in Serosen auch Exsudate zu erzeugen, in denen einkernige Eosinophile von Myelozytencharakter vorkommen, wie das Pröscher*) beschreibt; und ich stehe der Deutung, daß diese Zellen lokal entstanden seien, auch nicht von vorneherein ablehnend gegenüber, nur scheint mir noch ein Glied in der Beweisführung zu fehlen. Heute, wo die haemato-histologische Technik ja so weit vorgeschritten ist, gibt es keinen anderen Weg, um eine autochthone Entstehung eosinophiler Zellen in den einzelnen Infiltrationsherden nachzuweisen, als daß man die Mitosen der Eosinophilen dort ebenso nachweist, wie man es im Knochenmarke tut und wie es z. B. bei jeder pathologischen Wucherung der Neutrophilen in den neutrophilen Myelozyten des myeloiden Gewebes in- und außerhalb des Markes so leicht gelingt. Insolange dieser unzweideutige Beweis nicht erbracht ist, wird man auch die weitere Frage, ob aus diesen lokalen Herden Zellen auch in den Kreislauf gelangen und vielleicht teilhaben an der Entstehung der Bluteosinophilie oder gar sie ausschließlich bedingen, nicht ernsthaft in Arbeit nehmen können. Dermalen stehe ich dieser Auffassung ebenso ablehnend gegenüber, wie der Behauptung, daß neutrophile Zellen aus Eiterherden in das Blut gelangen und die gleichzeitige neutrophile Leukozytose erzeugen oder doch in irgendwie wesentlichem Ausmaße miterzeugen helfen. Es ist auch in dem gegenseitigen zeitlichen und quantitativen Verhalten von allgemeiner Bluteosinophilie und lokaler Eosinophilie in den Geweben, in den Sekreten, Exkreten und Exsudaten keinerlei Befund gegeben, welcher mit einigem Gewichte für die in Rede stehende Annahme spricht, wenn ich auch gerne zugebe, daß die Deutung dieser Verhältnisse je nach dem Standpunkte, von welchem man ausgeht, leicht eine verschiedene und geradezu gegensätzliche sein kann. Ich gehe deshalb hierauf jetzt nicht näher ein.

Wir haben allerdings einen Weg für die extramedulläre Entstehung eosinophiler Zellen in Erwägung zu ziehen, der auch mit der Auffassung der konservativsten Haematologen nicht in Widerspruch steht: geradeso wie sich bei Infektionskrankheiten mit neutrophiler Markreaktion bei langer Dauer und großer Inanspruchnahme des Gewebes Zellherde myeloiden Charakters auch außerhalb des Markes im perivaskulären

*) Fol. haem., Bd. 2. H. 8. 1905.

Gewebe, in der Milzpulpa und anderwärts bilden können und tatsächlich bilden — geradeso kann das auch bei großem und längerdauerndem Mehrbedarf an eosinophilen Zellen der Fall sein, und es ist die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, daß in diesen Fällen, eben dem Bedürfnisse des Organismus entsprechend, eine mehr einseitige Entwicklung dieser Zellherde im Sinne der Mehrdifferenzierung nach der eosinophilen Richtung hin erfolgen und die Bildung von Neutrophilen und von Erythroblasten unterdrückt werden könnte. Wenn auch ein zwingender Beweis für eine solche Annahme bisher nicht erbracht ist, so ist doch das Raisonnement durchaus logisch und geht von tatsächlich begründeten Voraussetzungen aus, sodaß ich es, wenn es histologisch gestützt würde, mit Freuden anzuerkennen bereit bin, umsomehr als ja Ehrlich selbst bezüglich der Mastzellen eine weitgehende Dissoziation lehrt und sich in Ansehung dieser Zellart, eben den histologischen Tatsachen Rechnung tragend, allzu unvermittelt auf einen ganz anderen Standpunkt stellt als bezüglich der neutrophilen und eosinophilen Zellen. Und doch dürfte auch da eine Brücke zu schlagen sein, und es ist gar nicht unwahrscheinlich, daß die Eosinophilen für sie das Material abgeben werden.

Nach dem heutigen Stande der Forschungen können wir nur folgendes sagen: Tatsache ist, daß unter normalen Verhältnissen eosinophile Zellen im Organismus nirgends gebildet werden als im Knochenmarke, und bewiesen ist unter pathologischen Verhältnissen bisher das Entstehen und die Vermehrung eosinophiler Zellen ebenfalls nur im Verbande des myeloiden Gewebes innerhalb und außerhalb des Knochenmarkes. Ob eine Dissoziation der Eosinophilen in dem Sinne, daß perivaskulär und aus Elementen, welche myelopotent sind, sich unter bestimmten Verhältnissen nicht wie sonst ein gemischtzelliges myeloides Gewebe, sondern ausschließlich die eosinophile Zellreihe entwickelt und sich als solche zu mitunter sehr mächtigen eosinophilen Infiltraten formt, das ist derzeit noch nicht sichergestellt, ist aber jedenfalls, wenn eine lokale Entstehung eosinophiler Zellen an dem Orte des Bedarfes wirklich erfolgt, meines Erachtens der einzige Weg, welcher als wahrscheinlich bezeichnet werden kann, weil er mit den sonst erhobenen Tatsachen der Leukozytenbildung nicht in direktem Widerspruche steht.

Aber auch wenn man eine solche lokale Entstehung eosinophiler Zellen annimmt, liegt kein Grund vor, die Bluteosinophilie von diesen Zellherden abzuleiten; nicht nur, daß kein Schatten eines Beweises dafür erbracht wurde, sondern es erscheint mir vielmehr als natürlich und wahrscheinlich, daß dann eine Arbeitsteilung stattgefunden hat, indem die lokalen eosinophilen Zellherde auch ausschließlich lokalen Bedürfnissen dienen und so z. B. die Zellieferung für Sekrete, Exkrete und Exsudate übernehmen, während das für die Zellversorgung des Kreislaufes bestimmte Organ, das Knochenmark, gewiß die Aufgabe auf sich nehmen wird, das im Kreislaufe etwa erforderliche Mehraufgebot an eosinophilen Zellen den Bedürfnissen des Organismus entsprechend zu liefern.

Die Eosinophilie als biologische Reaktion.

Damit bin ich zur der Frage gekommen: Was bedeutet und welchen Zweck erfüllt denn überhaupt eine Eosinophilie, eine allgemeine sowohl wie eine lokale?

Wenn wir an diese Frage herantreten, so muß vor allem eine unleugbare Tatsache auffallen: Geradeso, wie wir auf eine große Zahl bakterieller, pflanzlicher Infektionen eine neutrophile allgemeine und lokale Reaktion bekommen, so erhalten wir im menschlichen und im tierischen Organismus überhaupt auf den Reiz tierischer Infektionen hin eine allgemeine und lokale eosinophile Reaktion. Es liegt also nichts näher als die Annahme, daß der Zweck der Eosinophilie bei tierischem Parasitismus im Prinzipe der gleiche sein wird, wie jener der Neutrophilie bei pflanzlichen, bakteriellen Infektionen, nämlich der Kampf gegen die von den tierischen Parasiten ausgehenden und den Organismus schädigenden Giftwirkungen. Und tatsächlich ergibt sich für diese Annahme eine ganze Reihe von Befunden, welche eben eine andere Deutung als bezüglich der entsprechenden Vorkommnisse bei der neutrophilen Leukozytose nicht zulassen. Wir sehen bei längerdauernder und stärkerer eosinophiler Leukozytose ebenso wie bei der neutrophilen an den kreisenden Eosinophilen Zellschädigungen auftreten, wir sehen jugendliche, unreife Elemente ins Blut gelangen und sehen sonstige Charaktere einer überstürzten, zum Teile atypischen Bildung. Ich beziehe mich da zunächst auf eigene Beobachtungen, zum Teile allerdings auch auf solche bei anderen als parasitären Eosinophilien. Meistensteils sind ja die Eosinophilen auch bei ihrer Vermehrung polymorphkernig und eine besondere Abweichung in

der Kernform ist mir nicht aufgefallen; aber es finden sich doch auch bei einfachen eosinophilen Leukozytosen im Blute eosinophile Myelozyten und unreife gelapptkernige Eosinophile, wenn auch fast immer in sehr geringer Zahl. Auf das Vorkommen eosinophiler Myelozyten im Vereine mit neutrophilen Myelozyten haben als den Ausdruck einer besonderen myeloiden Reaktion Bloch und Aubertin*) bei Lepra und der Dühring'schen Dermatose aufmerksam gemacht. Jedenfalls geht aus solchen Beobachtungen die Gleichartigkeit der Entstehung beider Reaktionsformen hervor. Außerdem sieht man an den Eosinophilen, wie erwähnt, andere Charaktere überstürzter Bildung: sie tragen häufig unreife, dunkler färbbare Granula, die sich sowohl bei Triazid als bei Romanowskyfärbungen als solche leicht kennzeichnen, sie haben häufig ein basophiles, deutlich mit Methylenblau färbbares Protoplasma, die Granula sitzen nicht so dicht wie in den normalen Zellen, sondern schütterer und unregelmäßig, so daß größere Partien des basophil färbbaren Protoplasmas granulationsfrei sichtbar bleiben; mitunter sieht man einen granulationsfreien Randsaum von gleich beschaffenem Protoplasma und hie und da auch einzelne farblose Vakuolen, bezüglich welcher die Wahrscheinlichkeit vorliegt, daß es sich um analoge Fetttröpfcheneinlagerungen handeln könne, wie sie in den Neutrophilen bei schweren Infektionen beobachtet werden. Allerdings muß man auch mit der Möglichkeit rechnen, daß vielleicht bloß einzelne Granula ausgefallen sind; Färbungsversuche habe ich nicht gemacht, da ich immer nur vereinzelte solche Zellen beobachten konnte. Bei einem unklaren Falle von multipler Geschwulstbildung der Haut, der von dermatologischer Seite zuerst als Mykosis fungoides und dann als Sarkoidgeschwulst diagnostiziert wurde, fand ich eine enorme Leukozytose (die genauen Zahlenwerte sind mir nicht erinnerlich und ich konnte die diesbezüglichen Aufzeichnungen nicht finden, da mir der Fall nur ambulatorisch von der Hautklinik zugeschickt worden war), meines Erinnerns zwischen 50- und 60.000, und davon waren mindestens 50%, wenn ich nicht irre aber gegen 60% Eosinophile. Diese Zellen aber wiesen ganz bemerkenswerte pathologische Charaktere auf: die Granulation war schlechter färbbar als sonst, das

*) Comptes rendus, Soc. de Biologie, Bd. 110, 1906.

Protoplasma ließ sich überhaupt kaum färben, erschien vielmehr trotz aller Bemühungen fast immer aufdringlich weiß (wie oftmals auch bei Neutrophilen im schwer geschädigten leukaemischen Blute); die Granula waren zweifellos merklich kleiner als unter normalen Verhältnissen, von jenen der ebenfalls stark vermehrten Neutrophilen waren sie aber im frischen wie im gefärbten Präparate als absolut verschieden mit voller Sicherheit leicht zu trennen — auch dies ein Befund, den ich wiederholt auch an den eosinophilen Zellen myeloider Leukaemien erheben konnte.

Ich habe alle diese morphologischen Befunde nur angeführt, um die Analogie der Verhältnisse mit jenen bei neutrophilen Leukozytosen darzutun und damit morphologische Beweisgründe für die meines Erachtens unmöglich zu umgehende Annahme beizubringen, daß die eosinophile Leukozytose, bezw. in leichteren Graden die einfache Eosinophilie in vollständig gleicher Weise als eine biologische Reaktion auf adäquate Reize aufzufassen ist, wie es früher für die Neutrophilien dargetan wurde. Ein ganz beträchtliches Beweismaterial in gleichem Sinne liefert uns die klinische Beobachtung geeigneter Fälle. Insbesondere sind hiefür die schon früher angeführten Verlaufseigentümlichkeiten der Eosinophilie bei der menschlichen und experimentellen Trichinose und dem tierischen Parasitismus überhaupt heranzuziehen. Zunächst die Abhängigkeit ihrer Stärke von der Schwere der Schädigung des Organismus und somit bis zu einem gewissen Grade auch von der Schwere der Infektion, die soweit gehen kann, daß bei schwerster, tödlich verlaufender Infektion die Eosinophilie völlig ausbleibt oder, wenn sie vorhanden war, doch bei Eintreten der Wendung zum Schlimmen wieder verschwindet. Ferner das Zurückgehen der Eosinophilie bei teilweiser Entfernung der Parasiten, also bei Abschwächung der Infektion (z. B. bei Ankylostomiasis), ihr Verschwinden bei völliger Abtreibung der Parasiten oder bei deren Absterben (z. B. bei Echinokokken), ihre Steigerung, wenn Verhältnisse eintreten, welche eine stärkere Giftwirkung seitens des Parasiten auf den erkrankten Organismus begünstigen (z. B. Platzen eines früher abgekapselten Echinokokkus und Übergang seines Inhaltes in Gallen- oder Harnwege). Das sind ja geradezu unverkennbare Zeichen einer biologischen Reaktion auf eine ganz bestimmte, spezifische Giftwirkung, gegen die eben der

Organismus das Heer der Eosinophilen mobilisiert, ebenso wie er auf eine Kokkeninfektion neutrophil reagiert.

3) Spezifität der eosinophilen Reaktion.

Angesichts dieser Tatsachen scheint es mir auch gezwungen und unnütz gekünstelt und kompliziert, wenn man annehmen will, die Reaktion erfolge nicht direkt auf die von den Parasiten ausgehenden Gifte, sondern indirekt auf den Reiz, welchen durch die Parasiten erzeugte Zellschädigungen (z. B. epithelialer Elemente, wie Ehrlich annahm,) im Organismus hervorrufen. Zum Überflusse liegen ja auch direkte experimentelle Beobachtungen vor, welche dartun, daß es gelingt, durch Einspritzung von Taenienextrakten eine eosinophile Exsudation (Pröscher*) und auch eine eosinophile Allgemeinreaktion hervorzurufen (Longo**). Auch negative Beweise lassen sich erbringen. Vor allem spricht das allerorts zitierte Experiment Neussers eine klare Sprache. Eine Pemphigusblase enthält, solange eine Mischinfektion und Vereiterung infolge dieser Mischinfektion nicht erfolgt ist, ausschließlich oder beinahe ausschließlich eosinophile Zellen. Erzeugt man bei dem gleichen Kranken, der auch eine Eosinophilie im Blute hat, durch ein Vesikans eine andere mit serösem Inhalte gefüllte Blase, so sind die darin enthaltenen zelligen Elemente nicht eosinophil — sondern neutrophil; und gelangt eine echte Pemphigusblase durch Mischinfektion zur Vereiterung, so besteht ihr Inhalt dann nicht mehr aus Eosinophilen, sondern aus Neutrophilen. Eine ganz analoge Beobachtung haben bei der verwandten Dühring'schen Dermatose Lerrede und Perrin***) gemacht. Wie wäre das alles zu erklären, wenn nicht die Eosinophilen auf eine ganz spezifische Giftwirkung hin, und nur auf diese reagierten, und woher kann die spezifische Giftwirkung in dem angezogenen Falle stammen, als ausschließlich von der die Pemphigusblase erzeugenden Schädlichkeit?

Ich glaube damit dargetan zu haben, daß an der Spezifität der eosinophilen Reaktion auf ganz bestimmte Reize kein Zweifel mehr bestehen kann und daß wir vollauf berechtigt sind, die eosinophile Leukozytose als biologische Reaktion der neutrophilen gleichwertig an die Seite zu stellen. Wir werden also wohl kaum fehlgehen, wenn wir auf Grund dieser Auffassung

*) Fol. haem. Bd. I. Nr. 11. 1904 u. Bd. II. Nr. 8. 1905.
**) Ref. Fol. haem. Bd. 5, Nr. 5, 1908.
***) Zitiert nach Ehrlichs Anaemie, I. Heft.

b) Ursachen der eosinophilen Reaktion; a) exogene,

und der früher angeführten Tatsachen die Überzeugung aussprechen, daß die verschiedenartigen tierischen Parasiten, von denen gesprochen wurde, Giftstoffe in den menschlichen Körper gelangen lassen, welche sonst gewiß sehr verschiedenartig sein können, aber die eine Eigenschaft gemeinsam haben, daß sie eine eosinophile Reaktion im menschlichen Organismus hervorrufen. Ob sie das an sich tun, oder ob zur Erzielung dieses Ergebnisses erst eine Wechselwirkung mit gewissen etwa in den Körperflüssigkeiten des Menschen vorhandenen Stoffen erforderlich ist, bleibt für die gestellte Frage zunächst belanglos, so interessant und wichtig es im allgemeinen und speziell für den Serologen sein mag. — Es ist aber gewiß, daß Giftstoffe von dieser Art nicht allein von tierischen Parasiten geliefert werden, sondern allem Anscheine nach unter bestimmten Verhältnissen auch von pflanzlichen Parasiten aus der Gruppe der Sproßpilze und vom menschlichen Organismus selbst, wenn abnorme Stoffwechselvorgänge sich in ihm abspielen.

Interessant ist in ersterer Hinsicht das Vorkommen einer wenn auch geringgradigen Eosinophilie bei Blastomykosen und Sporotrichosen im Zusammenhalte mit der Auffassung S t u r l i s*) von der Rolle der Schimmelpilze bei der Entstehung der Pellagra, welche Erkrankung durch eine bemerkenswerte Eosinophilie ausgezeichnet ist. Dass höher organisierte Lebewesen aus dem Pflanzenreiche eine andere Reaktion erzeugen können als die tiefststehenden Bakterien, darf uns nicht wundern. Steht es doch bezüglich des Tierreiches genau so: Von einer Eosinophilie bei Spirochaeteninfektionen, bei Plasmodien- und Trypanosomenerkrankungen ist wenigstens während der akuten Stadien nichts bekannt, nur bezüglich der Amoebenenteritis wird von K o m a r o w s k y**) über eine lokale Eosinophilie des Darmschleimes berichtet.

β) endogene.

Auf der anderen Seite erscheint es wieder recht interessant, daß der menschliche Organismus offenkundig sehr häufig an sich durch gewisse Modifikationen seines Zellebens, d. h. seines Stoffwechsels, Produkte liefert, welche gewissermaßen zur Kompensation und zur Abwehr eine allgemeine und sehr oft eine bis zu den höchsten Graden gedeihende lokale Eosinophilie hervorrufen.

*) a. o.
**) Russisch. Ref. Fol. haem. Bd. 8, H. 5, 1909.

Im frühen Kindesalter scheinen solche Vorgänge schon physiologisch in geringem Ausmaße vorzukommen, pathologisch gesteigert aber bei der sogenannten exsudativen Diathese, die auch die Neigung zu Ekzemen in sich schließt, aber nur als eine Teilerscheinung, nicht als das Wesen. Und eine solche «Diathese» erhält sich ganz gewiß in vielen Fällen auch für das spätere Leben; die Neigung zu Urtikaria und zu Erythemen auf irgendwelche sonst harmlose äußere Einwirkungen hin dürfte in diesem Sinne zu deuten sein. Und wie ich schon oben erwähnt habe, bin ich der Meinung, daß auch die Asthmatiker in diese Gruppe gehören und vielleicht überhaupt alle jene «nervösen» Menschen, die durch eine Neigung zur Eosinophilie gekennzeichnet sind. Auch bei all den so außerordentlich verschiedenartigen Hautkrankheiten, die doch gewiß in der Aetiologie und in der Pathogenese große Unterschiede und Gegensätze aufweisen, muß irgend ein gemeinsames Moment vorliegen, das bei ihnen allen die große Neigung hervorruft, bei jeder Exazerbation eine Steigerung der Eosinophilie oder überhaupt erst deren Erweckung herbeizuführen. Ich kann mich auch hier der Anschauung nicht verschließen, daß die Ursache der Eosinophilie nicht in den lokalen Veränderungen der Haut und etwa in Zerfallsprodukten von Epidermiszellen zu suchen sei, sondern daß sie tiefer liege und daß demnach die Eosinophilie den Hautveränderungen nicht unter- sondern beigeordnet sei, als unmittelbares Produkt der dem Krankheitsprozesse überhaupt zugrunde liegenden Schädlichkeit. Die dem Grade der Hautveränderungen in der Hauptsache annähernd parallel gehenden Schwankungen in der Bluteosinophilie sind doch auf dieser Basis genau so gut zu erklären wie auf der anderen, und die hier vertretene Auffassung scheint mir weniger künstlich und weniger oberflächlich zu sein. Es handelt sich eben um periodisch an- und abschwellende Krankheitszustände, die in ihren allgemeinen und lokalen Äußerungen gleichsinnig schwankende Befunde erzeugen. Und in ganz gleicher Weise erkläre ich mir die Verhältnisse beim Bronchialasthma. Es ist gar kein Zweifel, daß sowohl die Bluteosinophilie als die im Sputumbefunde zum Ausdruck kommende lokale Eosinophilie fehlen oder gering sind, oder vorhanden und stark, geradezu überwältigend sind, je nachdem, ob der Kranke sich in einer Latenzperiode der Krankheit befindet oder vor, in oder nach einem akuten Anfalle oder in einer mehr

chronisch-aktiven Krankheitsphase. In der Hauptsache gehen einander die lokale und die allgemeine eosinophile Reaktion parallel; aus geringen zeitlichen Verschiedenheiten gleich Schlüsse darauf ziehen zu wollen, ob die Sputumzellen aus dem Blute oder die Blutzellen aus den Schleimhäuten stammen, das halte ich für durchaus unzulässig, weil der subjektiven Auffassung, die gewollt oder ungewollt nur allzu leicht von einem voreingenommenen Standpunkte beeinflußt wird, mit anderen Worten, weil der bewußten oder unbewußten Willkür im Urteile ein gar zu großer Spielraum offensteht.

Die von mir angenommenen Störungen im Zelleben, welche abnorme chemische Stoffwechselprodukte liefern und so meiner Anschauung nach in all' den so ganz verschiedenartig erscheinenden angeführten Fällen zu der Eosinophilie und zu den sonstigen jeweiligen Krankheitserscheinungen Anlaß geben, werden aber gewiß durch ganz verschiedenartige Einflüsse gesteigert oder abgeschwächt, zur Latenz gebracht oder geweckt werden können, und es scheint mir ebenso unberechtigt zu sagen, das Asthma könne nicht auf einer dauernden Stoffwechselstörung beruhen, weil es nur periodisch Anfälle und Eosinophilie hervorruft, als es auf der anderen Seite doch nicht angeht, zu sagen, nur das Nervensystem allein erzeuge diese Reaktionen. Der Einfluß des Nervensystems ist unleugbar, aber er wird sich wohl nur in dem Sinne geltend machen können, daß Störungen und Dissoziationen im Ablaufe und im Ineinandergreifen nervöser Impulse eben die pathologische Richtung im Chemismus der Zelle im allgemeinen und gewisser Zellverbände und Zellstaaten im besonderen zu begünstigen vermögen.

Nehmen wir diesen Standpunkt ein, dann wird es uns gar nicht so unbegreiflich erscheinen, daß bei verschiedenen Individuen trotz der im Prinzipe erhaltenen Einheitlichkeit des ganzen Krankheitsbildes und der spezifischen Reaktion auf bestimmte Reize hin doch im einzelnen keine volle Stetigkeit und Gleichartigkeit der Befunde und Krankheitsäußerungen besteht. Dann wird es uns nicht wundern, warum Kampher- oder Pilokarpininjektionen oder Joddarreichung bei einzelnen Leuten eine Eosinophilie hervorrufen, bei anderen aber nicht, warum nach Tuberkulininjektionen oder nach Ablauf akuter Infektionen, warum nach Ausschaltung der Milzfunktion einmal eine stärkere, einmal eine geringere oder auch gar keine

Eosinophilie zu beobachten ist. — Von diesem Standpunkte aus erklärt sich auch ganz leicht das gelegentliche Vorkommen einer allgemeinen oder noch häufiger einer lokalen Eosinophilie bei manchen eigenartigen Gewebsreaktionen auch auf bakterielle Schädigungen hin, z. B. bei Granulomen, bei der Lepra; und schließlich läßt sich auf diese Weise auch die lokale und die manchmal vorkommende allgemeine Eosinophilie bei malignen Geschwülsten begreifen. Die Zellen der Granulome und insbesondere jene der bösartigen Geschwülste sind atypisch wuchernde Körperzellen, was sich ja schon äußerlich in ihrer Morphologie ausdrückt; sie sind also gewiß auch Zellen von einem der Norm nicht durchaus entsprechenden Stoffwechsel, und da aller Wahrscheinlichkeit nach nun einmal die Produkte eines abnormen Stoffwechsels der eigenen Körperzellen ebenso wie manche Stoffwechselprodukte fremder, parasitär im Menschen wohnender tierischer Organismen sehr leicht zu einer eosinophilen Abwehrreaktion führen, so kommt diese Reaktion eben auch unter den erwähnten Verhältnissen gelegentlich vor.

5) Beziehungen der Eosinophilie zur uratischen Diathese.

Ich habe mich bisher mit voller Absichtlichkeit des ganz allgemeinen Ausdruckes: «Störungen im Zelleben, welche zu abnormen chemischen Stoffwechselprodukten führen» bedient, weil über die Natur der zu Grunde liegenden Störungen trotz mancher Erklärungs- und Deutungsversuche bisher nichts Sicheres und Positives bekannt ist. Schon N e u s s e r hat seinerzeit ein System auf ähnlichen Gedanken aufgebaut, aber auch er konnte keine konkrete Basis finden, auf welcher es sich hätte schärfer umgrenzen lassen. Neuerdings haben K. R e i c h e r und E. H. S t e i n*) den Versuch gemacht, die Eosinophilie in direkten Zusammenhang mit der als «uratische Diathese» bezeichneten Störung im endogenen Purinstoffwechsel zu bringen, und haben eine Abhängigkeit der Eosinophilie von vermehrtem Kernsubstanzzerfall behauptet; sie gehen sogar so weit, diese Auffassung damit zu stützen, daß in der Substanz der eosinophilen Granula offenbar Körper vorhanden sind, die auch beim Kernzerfall entstehen können, nehmen also offenbar an, daß diese Abbauprodukte des Kernzerfalles direkt zum Aufbau der eosinophilen Granulation verwendet werden. Speziell die Verhältnisse beim Asthma bronchiale werden in diesem Sinne verarbeitet und das Asthma

*) Fol. haem., Bd. IX, H. 4, 1910.

selbst wird in innige Wechselbeziehung zur echten Gicht gebracht, wie das ebenfalls schon Neusser angedeutet hatte. Inwieweit diese Einzelheiten richtig sind, läßt sich dermalen noch nicht bestimmen — aber jedenfalls geht meine Überzeugung dahin, daß ein Körnchen Wahrheit in ihnen steckt. Muß es denn aber gerade der Zerfall von Zellen bezw. von Zellkernen sein, welcher die für die eosinophile Reaktion verantwortlichen Stoffe liefert? Ich kann just hieran nicht recht glauben und möchte eher Produkte der lebenden Zelle verantwortlich machen.

6) Beziehungen zur „Vagotonie".

In neuester Zeit sind in dieser Hinsicht neue Ausblicke eröffnet worden. Während Neusser annahm, daß lokale Eosinophilie bei Reizzuständen des Sympathikus aus ortständigen Zellen entstehe, ist man jetzt zu der Meinung gekommen, die Eosinophilie sei in nahe Beziehungen zu der sogenannten Vagotonie zu bringen. — Einige klinische und experimentelle Beobachtungen stützen diese Annahme. Das Pilokarpin, von dessen Fähigkeit, eine Eosinophilie herbeizuführen, bereits früher die Rede war, hat sich als mächtigstes Reizmittel für die autonome Innervation entpuppt. Auf der anderen Seite konnte nachgewiesen werden, daß durch das vaguslähmende Atropin und durch das sympathikusreizende Adrenalin in gleicher Weise eine bestehende Eosinophilie zum Rückgange oder die Eosinophilen überhaupt fast zum Verschwinden gebracht werden können.*) In Übereinstimmung damit steht die antiasthmatische Wirksamkeit der Belladonnapräparate und des Adrenalins, welche letztere Jagić**) zuerst festgestellt hat. — Das sind bei aller noch bestehenden Unklarheit in diesen Fragen immerhin unbestreitbare Tatsachen, aus welchen sich vielleicht der Schluß ableiten läßt, daß bei Überwiegen der autonomen Innervation, der Vagotonie, die klinisch auch sonst durch gewisse Zeichen (Superazidität, Bradykardie, spastische Obstipation) erkennbar ist, eine Neigung zu hohen Werten der Eosinophilen bestehen dürfte, und bei Überwiegen der Sympathikusinnervation das Gegenteil. Da diese beiden Nervengruppen auch die gesamte innere Sekretion beherrschen

---

*) Siehe Eppinger und Hess, 26. Kongreß für innere Medizin, Wiesbaden, 1909 und: „Die Vagotonie", Sammlung klin. Abhandlungen (v. Noorden), 1910, Nr. 9 u. 10. — Weiters Bertelli, Falta und Schweeger, Zeitschr. f. klin. Medizin, Bd. 72.

**) Berliner klin. Wochenschr., 1909.

und mit ihr den Ablauf des gesamten Stoffwechsels, so liefern diese neuen Beobachtungen ganz konkrete Grundlagen für die oben vertretene Anschauung, daß gewisse Änderungen im Zelleben, im inneren Haushalte des Organismus, welche als sogenannte «Diathese» habituell bestehen können, die Neigung zu Eosinophilie und zu gewissen Krankheitserscheinungen in sich schließen.

7) Beziehungen zu sekretorischen Vorgängen.

In naher Beziehung zu diesen neueren Feststellungen steht die Anschauung, welche allerneuestens Emil Schwarz*) vertritt. Er kommt auf Grund eingehender Studien zu der Überzeugung, daß lokale und allgemeine Eosinophilie in innigem Zusammenhange stehen mit sekretorischen Reizzuständen an verschiedensten Orten, so z. B. in der Bronchial- und Darmschleimhaut oder in der Haut; denn in den eosinophilen Sekreten der genannten Schleimhäute sieht er nicht Produkte einer Transsudation oder Exsudation, sondern solche einer epithelialen Sekretion, und auch die Pemphigusblasen, die Urtikariaquaddeln und sonstige Hauteruptionen deutet er als Produkte einer abnormen sekretorischen Tätigkeit der Zellen des Rete Malpighi. — Die Zusammenhänge zwischen Eosinophilie und sekretorischem Reizzustand sind seiner Vorstellung nach allerdings einigermaßen kompliziert. Die Eosinophilie ist nicht Folge der erhöhten Drüsentätigkeit, sondern neben dem Nervenreiz deren mitbestimmende Ursache. Auf den gesteigerten oder pathologischen Nervenreiz hin werden seiner Vorstellung nach Stoffe in den Drüsenzellen erzeugt, welche die Eosinophilen aus dem Blute anlocken; denn jede lokale Eosinophilie ist seiner Überzeugung nach haematogen. In den Eosinophilen nun, wahrscheinlich in der Substanz ihrer Granula, ist ein Stoff (ein Hormon oder Krinin) enthalten, welcher erst die eigentliche Sekretion der Drüsenzellen aktiviert; es bedarf also des Zusammenwirkens von Nervenreiz und «eosinophiler» Substanz, um den eigenartigen Sekretionsvorgang auszulösen — und zwar dürfte das angenommene Hormon nur «für die autonom innervierten sekretorischen Zellterritorien» wirksam sein.

Sie entnehmen aus all' dem Gesagten wohl, daß wir noch immer nicht imstande sind, die Entstehung und Bedeutung einer Eosinophilie halbwegs sicher zu erklären. Aber

*) Wiener mediz. Wochenschrift, 1911, Nr. 8 und 9.

wir sind doch über das einfache Registrieren anscheinend zusammenhangloser Befunde hinaus vorgedrungen und es liegen bewußt vorwärtstastende Versuche in bestimmter Richtung vor, welche zu der Erwartung berechtigen, daß wir der funktionellen Bedeutung der Eosinophilen und damit auch der Bedeutung der eosinophilen Reaktionen auf der Spur sind.

Mastzellenreaktionen.

Mastzellenleukozytose.

Nunmehr muß ich aber doch noch einmal auf die Mastzellen und auf die Frage nach ihrer Bedeutung im Blute und in den Geweben zu sprechen kommen, obwohl ich darüber schon früher einiges gesagt habe. Klinisch gibt es eine Mastzellenleukozytose überhaupt nicht, wie ich das ebendort auseinandersetzte; es kommt nur gelegentlich eine mäßige Vermehrung dieser Zellen vor, bezüglich welcher jedes System fehlt. Vielleicht hat also die experimentelle Forschung zur Klärung dieser vorliegenden Frage etwas beigetragen. Aber auch das ist kaum zu behaupten. Pröscher*) führt an, daß Schmauch durch Injektion von Pyrodin eine äußerst starke Mastzellenleukozytose erzeugen konnte — aber nur in einem einzigen Falle — und daß eine gleiche Leukozytose bei Kaninchen nach Levaditi durch Staphylotoxin und durch Hemialbumose hervorgerufen werden könne. Pröscher selbst gibt an, bei Kaninchen eine äußerst starke Mastzellenleukozytose durch Injektion des haemolytischen Giftes der Feuerunke (Bombinator igneus) erzielt zu haben. Es sollen hauptsächlich einkernige Elemente gewesen sein, deren Granula aber nicht gleichmäßig verteilt, sondern «zu einem unregelmäßigen Haufen verklebt nur in einem kleinen exzentrisch-unipolaren Sektorenausschnitte der Zellen angehäuft waren.» Eine gleichartige Mastzellenleukozytose sah er nach Injektion von Karzinom-Pressaft bei Kaninchen, und ähnliches soll Bab nach Milchinjektion beobachtet haben. Das ist anscheinend die ganze Ausbeute der experimentellen Forschung, und diese gestattet es jedenfalls auch nicht, ein System in die Sache zu bringen.

*) Fol. haemat. Bd. I, Nr. 11. 1904

Es wird also nicht angehen, über die Mastzellen im Blute und über ihre Bedeutung eine Meinung abzugeben, ohne daß man das Verhalten der Mastzellen in normalen und krankhaft veränderten Geweben mitberücksichtigt. Da ergibt sich nun vor allem die Tatsache, daß nicht nur im Blute sondern auch im normalen Knochenmarke die Mastzellen eine äußerst geringe Rolle spielen, nur ganz spärlich und verstreut im eigentlichen Markgewebe beobachtet werden, während etwas zahlreichere derartige Elemente mitunter im bindegewebigen Gerüste des Markes und der Milz vorkommen können. Neuestens wird von Benacchio[1]) sowohl als von Kardos[2]) das Vorkommen echter Mastzellen im Knochenmarke überhaupt in Abrede gestellt. Nur bei der myeloiden Leukaemie finden wir, ebenso wie hier allein im Blute eine starke absolute und relative Vermehrung der Mastzellen die Regel bildet, auch im myeloiden Gewebe eine auffällige und manchmal hochgradige Mastzellenvermehrung. Die höchsten Grade dieser Veränderung, welche bisher beobachtet wurden, hat wohl Joachim[3]) beschrieben, der über zwei Fälle mit 53.6 und 80% Mastzellen im Blute berichtete; bei dem letzteren Falle, der tödlich endigte, ergab die Obduktion, daß Knochenmark und Milz vorwiegend aus Mastzellen bestanden und daß auch die Leber große Mengen davon enthielt. Auch ich habe einen Fall von subakut verlaufender, unreifzelliger myeloider Leukaemie vorübergehend gesehen, bei welchem ein außergewöhnlich großer Teil (ich schätze auf mindestens 40—50%) der eine granuläre Differenzierung aufweisenden myeloiden Elemente teils typische Mastzellen waren, teils in den verschiedensten Stadien die Entwicklung der Mastzellengranulation aufwiesen. Über einen ganz neuen hiehergehörigen Leukaemiefall berichtet endlich Tomaszewski[4]), eine chronische myeloide Leukaemie mit 28.7 bis 40% Mastzellen. — Das sind aber auch im Gebiete der myeloiden Leukaemie seltene Ausnahmen.

„Mastzellenleukaemien".

Eine ganz unvergleichlich größere und bedeutungsvollere Rolle als im Blute und im myeloiden Gewebe spielen

Mastzellen in den Geweben und ihre Beziehungen zu den Mastzellen des Blutes.

[1]) Fol. haemat. Archiv, Bd. XI, Heft 2, 1911.
[2]) ebendort.
[3]) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 87, H. 5 und 6. (Ref. Fol. haem. Bd. 7. Nr. 7, 1909).
[4]) Fol. haematol. Archiv, Bd XII, Heft 1, 1911.

Mastzellen in anderen normalen und insbesondere in krankhaft veränderten Körpergeweben, und zwar überall im Gebiete der Bindesubstanzen. Ich habe mich aber gar nicht getraut, in diesem Satze den bestimmten Artikel vor das Wort «Mastzellen» zu setzen, weil ich dann Gefahr liefe, von allen, welche ein Recht haben oder es zu haben glauben, über die Mastzellenfrage mitreden zu dürfen, je nach dem Temperamente als rückständig gebrandmarkt oder wenigstens als unverbesserlicher Dickkopf, der die Entdeckungen anderer einfach nicht sehen will, achselzuckend ignoriert zu werden. Alle Histologen und Haematologen nämlich, welche in dieser Frage das Wort ergriffen haben, von Ehrlich-Westphal[1]) an bis Pappenheim[2]), Maximow[3]) und Weidenreich[3]) und selbst bis Naegeli behaupten steif und fest, daß die Mastzellen des Markgewebes und des Blutes etwas ganz anderes seien als die Mastzellen des Bindegewebes. Pappenheim und Weidenreich sprechen bei dieser Gelegenheit den Mastzellengranulationen die Berechtigung, diesen Namen zu führen, überhaupt ab und betrachten sie als Degenerationsprodukte des Protoplasmas oder gar des Kernes, wobei Weidenreich allerdings die Vorsicht besitzt, diese Auffassung auf den Menschen zu beschränken und die Mastzellen z. B. des Meerschweinchens wieder für ganz anders geartet, nämlich für echt granuliert zu erklären. Ehrlich hat zwar zuerst die echte Granulierung der Mastzellen behauptet und Naegeli besitzt Pietät genug, ihnen diese Eigenschaft zu belassen, dagegen erklärt er[4]), daß es «nur ganz geringe histologische Kenntnis brauche, jede engere Beziehung zwischen den einkernigen Mastzellen der Gewebe und den Mastmyelozyten des Knochenmarkes als ganz ausgeschlossen zurückzuweisen».

Eigene Beobachtungen über die wahre Morphologie der Mastzellen des Blutes.

Ich armer Tor aber bin verblendet genug, trotz dieser autoritativen Urteile meine eigene Meinung zu haben und mich auf meine eigenen Augen, welche seit 11 Jahren tausende von Präparaten mit Mastzellen untersucht haben, im normalen wie im pathologischen Blute, in jenem des Menschen wie in jenem von Tieren, soweit zu verlassen, daß ich mir tatsächliche Befunde nicht abstreiten lasse, welche ich nicht

[1]) Farbenanalytische Untersuchungen. 1891.
[2]) Fol. haem. Bd. I.-V. an verschiedenen Stellen.
[3]) Siehe unten.
[4]) Die Anaemie, I. Abteilung, II. Auflage, S. 134.

einmal, sondern hundertmal gesehen und durch die verschiedenartigsten Färbungen und Fixationen auf ihre Richtigkeit geprüft habe. Durch einen heißen Kampf mit Löwit wurde ich vor 12 Jahren auf das Studium der Mastzellen hingewiesen, und meine Mastzellenbeobachtungen, welche gewissermaßen als Nebenprodukte dieses Kampfes und als dessen reales Ergebnis zu Tage kamen, wurden eben schon vor 11 Jahren veröffentlicht, und zwar unter einem Titel, aus dem nicht ohneweiters hervorgeht, daß es sich um Mastzellenstudien handelt*). Später bin ich nur noch ein einzigesmal, vor 6 Jahren, auf diese Frage zurückgekommen**), wieder nur im Rahmen einer auch verschiedenen anderen Fragen gewidmeten Abhandlung. Das sind wohl für unsere modernen Blutforscher Gründe genug, um meine Originalabhandlungen und die darin niedergelegten tatsächlichen Beobachtungen nicht zu kennen oder sie als «veraltet» zu mißachten. — Und so kommt es, daß ein solcher moderner Forscher, nämlich Weidenreich***), sich auf Grund der Beobachtung einiger Mastzellen aus seinem eigenen Blute und einiger Präparate von zwei Leukaemiefällen ein als unfehlbar hingestelltes, in Wirklichkeit aber durchaus falsches Urteil über die wirklichen Verhältnisse der Mastzellen im normalen und krankhaft veränderten Blute des Menschen bildet, während ich für meine Beobachtungen hunderte und aberhunderte Präparate verwendete und auf Grund reicher Erfahrungen erst die Bedingungen feststellte, unter welchen man überhaupt die wirkliche Beschaffenheit der Mastzellengranula im Blute und nicht gewisse aus ihnen durch ungeeignete Verfahren dargestellte Kunstprodukte beobachten kann. Was aber von diesen meinen Beobachtungen heute angeführt wird, schreibt man zumeist nicht mir zu, sondern anderen Autoren, die es auf Grund meiner Untersuchungen mir nachempfunden haben — allerdings ohne sich viel mit der Zitierung meiner Untersuchungen abzugeben. Ich gebe mich nicht der Hoffnung hin, die Herren, welche in dieser Frage schon Partei ergriffen haben, zu bekehren, wohl

---

*) „Ueber die Haemamoeben Löwits im Blute Leukaemischer" Wr. klin. Wochenschr. 1900, Nro. 13 u. Verh. d. 18. Kongr. f. inn. Med., Wiesbaden 1900; weiters: „Untersuchungen zur Frage von der parasitären Natur der myeloiden Leukaemie," Zieglers Beitr. Bd. 30, 1901.

**) Kritische Bemerkungen über Blutzellenbildung und -benennung. Fol. haem. II. Nr. 4, 1905.

***) Fol. haem. Bd. V. Nr. 3, 1908.

aber habe ich das Vertrauen, daß andere Forscher welche bisher unbeteiligt waren, der Sache nachgehen und ein unparteiisches Urteil abgeben werden. Und diese bitte ich, vorerst auch meine allerdings schon 10 und 11 Jahre alten Abhandlungen zu studieren und die darin zur Erhaltung der wirklichen Form und Beschaffenheit der Mastzellenkörnung empfohlenen Maßnahmen nachzuprüfen.

Ich kann Sie heute, meine Herren, nur versichern, daß alles das, was ich im ersten Teile der Vorlesungen über die wirkliche Beschaffenheit der Mastzellengranula im Blute des Menschen gesagt habe, vollauf zu Recht besteht, und daß alle gegenteiligen Behauptungen auf der Beobachtung von Bildern beruhen, welche als Kunstprodukte infolge einer ungeeigneten, die Mastzellenkörnung nicht in ihrer ursprünglichen Form erhaltenden Methodik gewonnen wurden.

Die Mastzellen im Blute des normalen Menschen sind erstens polymorphkernig. Ihr Kern hat oftmals, besonders wenn die Zellen nicht plattgedrückt sind, eine eigenartige, von den Kernbildern der Eosinophilen und der Neutrophilen bei gleicher Präparatdicke abweichende Form. Dies beruht jedoch nur zum Teile auf wirklicher Formverschiedenheit, zum andern Teile aber darauf, daß die Mastzellen im Durchschnitte wesentlich kleiner sind als die Eosinophilen und zumeist auch merklich kleiner als die Neutrophilen, und daß der Kern deshalb in den nicht plattgedrückten Zellen nicht schön ausgebreitet, sondern zu einem Knäuel zusammengeballt erscheint, derart, daß seine wahre Form nicht oder nur mangelhaft zu Tage tritt. Es ist aber richtig, daß die Mastzellen des normalen Menschenblutes häufiger als die anderen Granulozyten anstatt der in verschiedenem Grade polymorphen auch einfach gebuchtete Kerne besitzen; immerhin sind diese Formen in der Minderzahl. Im leukaemischen Blute kommen echte Mastmyelozyten vor mit großen, feinnetzig strukturierten, chromatinarmen Kernen; sie spielen aber eine viel geringere Rolle als die neutrophilen oder die eosinophilen Myelozyten. Und auch bei starker Mastzellenvermehrung ist im leukaemischen Blute weitaus die Mehrzahl der Zellen polymorphkernig.

Zweitens ist der Kern der reifen Mastzellen im Durchschnitte chromatinärmer als jener der Neutrophilen; wenn er dunkler und in einem anderen Tone gefärbt erscheint als

die übrigen Leukozytenkerne, so ist das die Folge einer Imbibition mit der metachromatisch gefärbten Substanz der zum Teile aufgelösten Mastzellengranula.

Drittens: Es ist vollkommen falsch, daß die Granula der Mastzellen des normalen oder leukaemischen menschlichen Blutes außerordentlich verschiedengestaltig sind, eine äußerst wechselnde Größe und Form innerhalb derselben Zelle haben, oftmals grobklumpig oder wie eine zusammengelaufene tropfenförmige Schmelze aussehen. In Wirklichkeit sind die Mastzellengranula zwar in verschiedenen Zellen verschieden groß, auch in der gleichen Zelle nicht absolut, sondern wie auch die neutrophilen und eosinophilen Körnchen nur annähernd von gleicher Größe; die Unterschiede sind etwas, aber nicht sehr viel größer als bei den anderen Granulozyten. Die Granula sind weiters auch nicht das einemal reichlich, ein andermal spärlich, ungleichmäßig im Protoplasma verteilt, sondern sie sind unter normalen Verhältnissen immer zahlreich und annähernd gleichmäßig über den ganzen Zelleib verteilt, fast genau so wie bei den anderen Granulozyten. Spärlichkeit und Ungleichmäßigkeit der Verteilung kommen nur unter pathologischen Verhältnissen vor, genau so wie etwa unter diesen Umständen auch bei den Eosinophilen. Unter krankhaften Verhältnissen sind auch über das gewöhnliche Maß hinausgehende Größenunterschiede der Granulation verschiedener Zellen vorhanden, genau so wie bei den Eosinophilien und selbst bei den Neutrophilen. Farblose Vakuolen kommen in normalen Mastzellen ebensowenig vor wie in neutrophilen oder eosinophilen Zellen; wenn sie beobachtet werden, sind sie immer Kunstprodukte, hervorgebracht durch teilweise Auflösung der Granula infolge ungeeigneter Methodik. Ebenso sind alle Behauptungen über die abenteuerliche Form und Größe der Granula und Vakuolen im Zelleibe nur durch das Entstehen von Kunstprodukten bei Anwendung von Darstellungsmethoden bedingt, durch welche die leicht quellbare und leicht lösliche Substanz der Mastzellenkörnung teilweise oder gänzlich aus dem Zelleibe ausgelaugt wurde, sodaß sie entweder als «zusammenfließende tropfenförmige Schmelze»*) auf Protoplasma und Kern der Zelle liegt oder diffus den Kern durchtränkt oder überhaupt aus der Zelle und dem

*) Siehe 1. Teil dieser „Vorlesungen", S. 318.

Präparate in die Farblösung übergegangen und somit verschwunden ist.

Eine tadellose Färbung der Mastzellengranula erhält man ziemlich sicher nur bei Verwendung von Alkohol- oder Hitzefixation und Färbung mit einer mindestens 50—60% absoluten Alkohols enthaltenden Lösung eines einfachen basischen Farbstoffes, am besten und einfachsten mit einer derartigen Methylenblaulösung, oder durch Anwendung der von mir angegebenen Methylenblau-Jodfärbung, die allerdings nur bei beträchtlicher Übung sicher gelingt. Von den jetzt üblichen Färbungsmethoden gibt nur die Färbung mit eosinsaurem Methylenblau, am besten nach der von mir früher angegebenen Anwendungsvorschrift gebraucht, zumeist annähernd oder halbwegs erhaltene Mastzellenbilder, wenigstens an dickeren Präparatstellen, während an dünnen Stellen auch hier zumeist ein Teil der Granula aufgelöst erscheint. Die enorm leichte Wasserlöslichkeit der Mastzellenkörnung ist eben ihr hervorragendstes Charakteristikum gegenüber allen anderen Körnungen. Alle Romanowskyfärbungen sind minder günstig für die Mastzellendarstellung, am besten noch die Methodik nach Leishman, am ungünstigsten aber ohne Zweifel jene nach Giemsa, so schöne Zellbilder sie sonst zu liefern pflegt. Auch das Panchrom ist dem alten Leishman nicht überlegen.

Wenn man sich die Mühe nimmt, in der von mir angegebenen Weise die Mastzellen des normalen und auch des leukaemischen Blutes, in dem sie ja noch einige schon im ersten Teile erschöpfend niedergelegte Eigenheiten aufweisen, zu studieren, dann kommt man zu der durch alle gegenteiligen Angaben nicht zu erschütternden Überzeugung, daß die Mastzellen von E h r l i c h mit vollem Rechte als eine eigenartige echt granulierte Zellform hingestellt wurden und daß sie nicht Produkte einer muzinoiden Degeneration von Lymphozyten oder großen einkernigen Leukozyten sind, wie das P a p p e n h e i m behauptet. Dann sieht man auch, daß die Mastzellen des menschlichen Blutes nicht etwas ganz anderes sind als die Mastzellen von Meerschweinchen und Kaninchen, wie wieder W e i d e n r e i c h festgestellt haben will, sondern daß sie in der Form des Kernes und der Granulation jenen so weit gleichen, als es überhaupt vernünftigerweise bei zwei voneinander so verschiedenen Arten der Säugetierreihe möglich

ist. Der einzige bestehenbleibende Unterschied ist der, daß die Granula der Nager etwas weniger leicht wasserlöslich sind als jene des Menschenblutes; infolgedessen bleiben sie leichter in ihrer wirklichen Form und Größe erhalten, auch wenn man mindergeeignete Darstellungsmethoden verwendet.

Das ist alles, was ich für heute zu sagen habe und was ich sagen mußte, um zu der Behauptung Stellung zu nehmen, daß die Mastzellen des Menschenblutes etwas ganz anderes seien, als die Mastzellen der Gewebe, währenddem bei den Nagern ein solcher Unterschied zwischen Gewebs- und Blutmastzellen nicht bestehe. Er besteht, was die Granulation betrifft, ganz gewiß auch beim Menschen nicht, und der Unterschied der beiden Mastzelltypen in Bezug auf Zell- und Kernform ist beim Menschen auch kein anderer und kein größerer als bei den zum Vergleiche herangezogenen Nagern. Ich bin zwar kein zünftiger Histologe, habe aber doch soviel Mastzellen in Gewebsschnitten gesehen, daß ich sagen kann, sie sehen, was ihre Granulation betrifft, nicht um ein Haar anders aus als tadellos erhaltene Mastzellen des Blutes; sie sind in den Geweben nur regelmäßig viel besser erhalten als im Blute, was eben daher rührt, daß sie dort in ein fixes Zellgewebe eingebettet sind, hier aber in einem flüssigen Medium liegen und der lösenden Einwirkung des Wassers unvergleichlich viel besser zugänglich sind. Auch die Unterschiede in der Kerngröße, Kernfärbung und Kernstruktur, auf Grund welcher N a e g e l i «jede engere Beziehung zwischen den zwei Arten von Mastzellen als ganz ausgeschlossen zurückweist», kenne ich; und trotz meiner geringen histologischen Erfahrungen wage ich die Behauptung, daß diese Unterschiede nicht hinreichen, um justament nur beim Menschen die Mastzellen der Gewebe als eine vollkommen andere Zellform hinzustellen als die Mastzellen des Blutes. Das wichtigste Kennzeichen einer in einer bestimmten Richtung differenzierten Zelle bleibt trotz P a p p e n h e i m s und W e i d e n r e i c h s Widerspruch das Verhalten des Protoplasmas, in diesem speziellen Falle das Verhalten der Granulation, während die äußere Form der Zelle, die Form und Struktur des Kernes zum Teile vom Alter der Zelle, zum größeren Teile aber von ihren Lebensbedingungen und von den Verhältnissen ihrer Umgebung abhängig sind und daher bei ganz der gleichen Zellart unter durchaus verschiedenen äußeren Bedingungen ebenfalls

verschieden sein können. Auch ich nehme keinerlei nähere Wechselbeziehungen zwischen den Mastzellen des Knochenmarkes und des Blutes und jenen der Bindesubstanzen in den verschiedenen Körpergeweben an. Aber beide sind im Wesen die gleichen Zellen. Das ist auf Grund meiner ausgebreiteten Erfahrungen über die Mastzellen des menschlichen Blutes, wie sie wohl kein anderer Autor heutzutage besitzt, und auf Grund der übereinstimmenden histologischen Feststellungen aller früher angeführten Autoren bezüglich der Gewebsmastzellen, die ich vollkommen anerkenne, meine bisher trotz aller Anfechtungen unerschütterte und wohl auch für die Zukunft unerschütterliche Überzeugung.

Und welches sind denn nun die besonderen Eigenschaften der Gewebsmastzellen, wo und unter welchen Verhältnissen kommen diese vor, und was haben sie für eine Bedeutung?

Morphologie der Gewebsmastzellen.

Sie sind einfachkernige Elemente mit einem relativ kleinen und chromatinreichen Kern, der entweder rund oder gebuchtet ist. Ihr Protoplasma ist von einer mäßig großen, ziemlich gleichmäßigen basophilen und mit bestimmten Farbstoffen in metachromatichem Tone färbbaren Granulation annähernd gleichmäßig und dicht erfüllt. Sie sind entweder rund, wenn sie frei sind, oder sie sind länglich, spindelförmig oder mit mehrfachen Fortsätzen versehen, wenn sie dem fixen Verbande des Bindegewebes eingefügt sind. Die Zellform hängt eben von den äußeren Umständen ab. Ihre Granulation ist im Gewebe meistenteils gut erhalten, mitunter aber sieht man sie verwaschen und mitunter sieht man eigenartige, in dem Tone der Granulationssubstanz gefärbte Höfe um die Mastzellen, Vorkommnisse, die man sich ungemein leicht aus der oben beschriebenen hohen Wasserlöslichkeit der Granulationssubstanz erklären kann. Maximow*) hebt auch ausdrücklich hervor, daß bei Alkoholfixation diese perizellulären Höfe nie zu finden sind und daß sie nur die Folgen schlechter Fixierung darstellen. Zu einer mit der meinen übereinstimmenden Meinung kommt diesbezüglich auch Arnold**).

Ihr Vorkommen.

Und wo und wann kommen die Mastzellen in den Geweben vor? Im menschlichen Embryo finden sie sich nach

*) Arch. f. mikr. Anatomie, Bd. 67.
**) Münchn. med. Wochenschr. 1906, Nr. 13.

Lombardo*) im Unterhautzellgewebe schon vom zweiten Monate des intrauterinen Lebens an und werden immer zahlreicher, bis sie zur Zeit der Geburt und im ersten Lebensjahre bereits in jener Anzahl im Bindegewebe vertreten sind, in welcher sie das ganze Leben hindurch erhalten bleiben. Sabrazès und Husnot**) legen Wert auf das konstante Vorkommen von Mastzellen im Bindegewebe der Nebennieren, sowohl beim Fötus, beim Neugeborenen, beim Erwachsenen und beim Greise, sowohl beim Menschen als bei verschiedenen Tiergattungen. Maximow findet sie bei den Versuchstieren in wechselnder Zahl, am häufigsten bei Maus und Ratte, im wesentlichen ebenso wie Ehrlich und Westphal perivaskulär gelagert, einzeln oder in Gruppen; reichlich sind sie zumeist außer im subkutanen Gewebe auch in der Darmschleimhaut, im Netz und im Gekröse zu finden. Bei Embryonen läßt sich nach Maximow das Entstehen der Mastzellen aus den Wanderzellen des Mesenchyms leicht beobachten, zuerst in der Haut, während bei erwachsenen Tieren ihre Entstehung aus ungranulierten Zellformen nicht mehr festzustellen ist; nur zweimal ist es dem Autor gelungen, Mitosen in Mastzellen zu finden. Maximow ist geneigt, den Gewebsmastzellen Bewegungsfähigkeit zuzuerkennen und glaubt, daß sie eine wichtige physiologische Funktion ausüben, ohne daß er diese aber zu umschreiben vermöchte. Ehrlich und Westphal lassen hingegen ganz allgemein die Gewebsmastzellen im Gegensatze zu den Eosinophilen lokal entstehen durch eine Umbildung präformierter Bindegewebszellen. Auch Pappenheim läßt die Gewebsmastzellen aus Klasmatozyten oder histiogenen Lymphozyten hervorgehen, und zwar durch muzinoide Degeneration des Protoplasmas. Sonst sind keine wesentlichen Unterschiede der Auffassung gegenüber Maximow vorhanden. Weidenreich erklärt die Mastzellen des Bindegewebes für eine wohlcharakterisierte, einseitig differenzierte und der Phagozytose fähige Zellart, deren Umwandlung in andere Zellformen er nicht für wahrscheinlich hält; genetisch aber läßt er sie mit den Fibroblasten und den anderen ungranulierten Zellen des Bindegewebes zusammenhängen. — Bis auf die Entstehungsfrage herrscht also

Ihre Herkunft.

*) Gazz. internaz. di medicina, 1906. Ref. Fol. haem. Bd. V. Nr. 1, 1908.

**) Compt. rend. de la soc. de biol. Bd. 62, 1907. Ref. Fol. haem. Bd. V., Nro. 8, 1908.

weitgehende Übereinstimmung in allen wesentlichen Fragen und es wird sich auch schwerlich viel Neues mehr beibringen lassen.

Ihr Vorkommen und ihre Bedeutung unter krankhaften Verhältnissen.

Sehr bedeutungsvoll scheint die Rolle der Gewebsmastzellen bei gewissen krankhaften Veränderungen der Gewebe zu sein. Ehrlich hat als erster darauf hingewiesen, daß sie sich lokal überall dort massenhaft bilden, wo eine Überernährung des Bindegewebes stattfindet, z. B. bei chronischen Hautkrankheiten, Elephantiasis, brauner Induration der Lungen: daher stammt ja auch ihr Name. Sie wurden weiters in verschieden großer Menge gefunden bei Lymphstauung überhaupt, bei Milchstauung in der menschlichen Brust, ferner bei einer Reihe von Hautkrankheiten, insbesondere bei solchen, die mit Pigmentierung einhergehen. So zunächst bei der Urticaria pigmentosa[1]), von welcher Erkrankung ein Teil der im frühesten Kindesalter auftretenden Formen (Typus Unna) direkte Mastzellentumoren darstellt, während andere ebenso wie die meisten spät entstehenden Formen (Typus Jadassohn und Rona) nur relativ spärlich einzeln liegende Mastzellen zu enthalten pflegen. Wie Ehrlich mitteilt, gelang es Bäumer[2]), an sich selbst durch längere Reizung der Haut mit einer Nessel an dieser Stelle innerhalb vier Tagen eine Vermehrung der Mastzellen zu erzielen. Rheindorf[3]) fand zahlreiche Mastzellen im Naevus pigmentosus und in Epheliden (Sommersprossen); er will in diesen Zellen auch Melaninkörnchen gefunden haben und möchte die Mastzellen für Jugendstadien der Chromatophoren halten — eine Frage, auf die ich gleich unten noch zurückkommen werde. Ein ganz analoges Verhalten hat Rheindorf bei künstlicher Sonnenbräunung und bei Melanosarkomen gesehen. Ähnliche Beobachtungen machte Staffel[4]), welcher nach seinen Untersuchungen bei Naevis, bei Acanthosis nigricans und Xeroderma pigmentosum in den die Pigmentation erzeugenden perivaskulären Zellhäufchen Pigmentbildung teils in Plasmazellen, teils in Mastzellen beobachtet haben will. Gelegentlich

---

[1]) s. Engel, Arch. f. Kinderheilkunde, Bd. 43, 1906; Fol. haem. III. 9. 1906, und Bohac, Arch. f. Dermatologie, Bd. 92; Ref. Fol. haem. Bd. V. H. 8, 1908.

[2]) s. Anaemie, I. Heft, I. Auflage.

[3]) Inaug-Diss, Berlin 1905; Ref. Fol. haem. II. 11—12, 1905.

[4]) Münchn. med. Wochenschr. 1906. Nro. 6, u. Verh. d. D. path. Ges. 1907.

wurde auch bei Mykosis fungoides[1]) über Mastzellenansammlung berichtet, und Sabrazès und Lafon[2]) beschreiben eine entzündliche, durch Verletzung entstandene Granulationsgeschwulst an der Lippe eines Pferdes, die großenteils aus Mastzellen und Eosinophilen bestand. Weiters beobachtete Tanon[3]) Mastzellen im Inhalte der frischen Vakzine-Effloreszenzen, in denen sie sich bis zum 7.—11. Tage konstant erhielten. Sabrazès[4]) beschreibt mit Muratet und Antoine bei einer Katze unter der Milzkapsel entlang den Trabekeln und im Reticulum der Pulpa eine knotige multiple Mastzelleninfiltration von derartiger Mächtigkeit, daß die halbe Größe der Milz von diesen Mastzellentumoren eingenommen war; die Katze hatte ein Lid-Melanom ohne Metastasen. Endlich behauptet Fromme[5]), daß sich bei Krebskranken in den noch nicht von Metastasen befallenen Drüsen reichlich Mastzellen finden, während sie in den krebsig infiltrierten beinahe fehlen; er meint, daß die Mastzellen gegen das Karzinomtoxin verwertet werden. Pappenheim[6]) aber hat in der Umgebung von Ratten-Sarkomen und -Karzinomen eine geradezu auffällige Menge von histiogenen Mastzellen gesehen. Interessant ist ferner das gelegentliche Vorkommen von Mastzellen in Exsudaten, in Transsudaten und Sekreten. Vereinzelte Exemplare werden ja in allen diesen Körpersäften öfters beobachtet, spielen aber keine Rolle. Mitunter aber kommen sie auffällig reichlich vor; so berichtet Wolff[7]) über ihr Vorkommen in einem nichtleukaemischen Pleuraexsudate, Neisser[8]) hat einmal ein Trippersekret fast ausschließlich aus Mastzellen bestehen gesehen. Auch Joseph und Polano[9]) berichten, daß sie von 200 Präparaten gonorrhoischen Eiters in 30 Präparaten, welche aber nur 6 Patienten angehörten, während der verschiedensten Stadien der Erkrankung Mastzellen fanden. Eine Beziehung zwischen ihrem Vorkommen und dem Verlaufe des gonorrhoischen Prozesses ergab sich nicht, die Autoren meinen vielmehr, daß es sich um eine

---

[1]) Pautrier u. Fage, Soc. méd. des hôp. 1908; Ref. Fol. haem. VIII. 5, 1909.
[2]) C. R. Soc. de Biol. Bd. 63, Ref. Fol. haemat. Bd. 5, Nr. 8, 1908.
[3]) Journ. d. phys. et de path. gén. Bd. 11, 4, 09; Ref. Fol. haem. VIII. 5, 09.
[4]) C. R. Soc. d. Biol. 1908; Ref. Fol. haem. V., 1908.
[5]) Zeitschr. f. Krebsforschung, Bd. V. 1907; Ref. Fol. haem. V. 8. 1908.
[6]) Siehe ebenda - Anmerkung.
[7]) Fol. haem. Bd. I. 3, 1904.
[8]) Ehrlichs Anaemie, 1. Heft, 1. Auflage, 1908.
[9]) Arch. f. Dermat. u. Syphil. Bd. 76; Fol. haem. II. 11-12, 1905.

individuelle Eigentümlichkeit handeln dürfte. Experimentelle Untersuchungen in dieser Hinsicht hat Fahr*) bei Ratten angestellt, um das Verhalten der Mastzellen gegenüber bakteriellen Reizen aufzuklären. Normalerweise findet man in der Peritonealflüssigkeit der Ratte immer Mastzellen in ziemlicher Zahl. Bei Einbringung von Bakterien und Giften, welche der Ratte gegenüber pathogen sind, in die Bauchhöhle verschwanden nun diese Mastzellen vollkommen aus der Peritonealflüssigkeit und es wurden dafür ungewöhnlich reichlich Mastzellen in Netz und Gekröse gefunden. Dies war auch noch nach vorausgegangener Immunisierung gegen die zur Verwendung kommenden Bakterien und ihre Gifte der Fall. Nur bei Einbringung von Bakterien und Giften, welche für die Ratte überhaupt nicht pathogen wirken, blieben die Mastzellen unverändert im Bauchraum erhalten.

Versuche zur Aufklärung ihrer Funktionen.

Das ist nun im wesentlichen das vorliegende Tatsachenmaterial über die Rolle der Gewebsmastzellen unter normalen und krankhaften Verhältnissen. Sind wir aber imstande, hieraus etwas Bestimmtes über die funktionelle Bedeutung der Mastzellen überhaupt abzuleiten? Etwas Bestimmtes wohl nicht, aber vielleicht lassen sich einige Anhaltspunkte für die Richtung weiterer Forschungen festlegen. Zunächst steht, wie ich schon weiter oben sagte, die Tatsache fest, daß die Mastzellen im Blute und im Blutbildungssysteme des normalen und kranken Organismus eine ganz verschwindend geringe Rolle spielen, daß ihr Wirkungskreis nach ihrem Vorkommen vielmehr offenkundig fast ausschließlich in die Gewebe zu verlegen ist. Dementsprechend gelingt es auch gar nicht, eine typische Mastzellenleukozytose zu erzeugen und bei allen den Prozessen, wo eine lokale Mastzellenanhäufung manchmal von sehr großer Mächtigkeit beobachtet wurde, fehlte trotzdem jede wesentliche Vermehrung im kreisenden Blute. Insbesondere scheinen sie keinerlei Beziehungen zu bakteriellen oder zooparasitären Infektionen und zu deren Abwehr und Bekämpfung zu haben — höchstens negative. Da muß ich aber bemerken, daß von einem Verschwinden der Mastzellen aus dem Blute während akuter Infektionskrankheiten, ähnlich wie es von den Eosinophilen zu berichten war, keine Rede sein kann. Sie bleiben erhalten, wenn sie auch manchmal oder

*) Virch. Arch. Bd. 179.

sogar häufig relativ spärlich sind. — Was nun die Mastzellen im Gewebe betrifft, so fällt mir insbesondere ihr Zusammenhang mit jenen Krankheitsprozessen auf, welche mit abnormer Pigmententwicklung einhergehen. Es liegen, wie schon oben angedeutet, eine Reihe von Arbeiten von dermatologischer Seite vor, welche den Zusammenhang von Pigmentzellen und Mastzellen überhaupt auch unter normalen Verhältnissen sehr wahrscheinlich erscheinen lassen. Außer Rheindorf und Staffel haben sich noch mehrere Forscher für solche Beziehungen ausgesprochen und insbesondere hat Meirowsky*) Anhaltspunkte dafür gewonnen, daß sowohl die Mastzellengranulation als die Pigmentkörnchen, von deren gleichzeitigem Vorkommen in einer und derselben Zelle er sich überzeugen konnte, Abkömmlinge der Plastinsubstanzen (vielleicht der Nukleolarsubstanz) des Kernes darstellen. Unter dem Einflusse einer Belichtung nach Finsen vermehrt sich in den Zellen der Cutis die Plastinsubstanz des Kernes enorm und tritt nach Meirowsky in das Protoplasma der Zelle über, um dort in kleinere Körnchen zu zerfallen; diese sind zunächst nicht metachromatisch mit basischen Farbstoffen (z. B. Methylenblau oder Pyronin) färbbar und reifen, indem sie metachromatisch werden und sich typisch anordnen. Meirowsky spricht sich entschieden dagegen aus, daß dieser Vorgang eine Degeneration bedeute, er stelle vielmehr einen Reifungsprozeß im Sinne Ehrlichs dar. So entstehen unter dem Einflusse der durch die Belichtung nach Finsen hervorgerufenen Hyperaemie und Entzündung Mastzellen aus Bindegewebselementen der Cutis. In ganz analoger Weise entstehen aber auch die Pigmentkörnchen im Zellprotoplasma der Chromatophoren nach Hertwig, Rößle**), Staffel und Meirowsky aus den Plastin- bezw. Nukleolarsubstanzen des Kernes, und Meirowsky stellt sich vor, daß Mastzellen- und Pigmentkörner als zwei verschiedene Entwicklungsformen derselben Muttersubstanz, nämlich der pyroninophilen Kernsubstanz, aufzufassen seien.

Vielleicht ist es gerade mit Rücksicht auf diese in der Hauptsache wohl nicht mehr zu bezweifelnden Zusammenhänge zwischen Mastzellen und Pigmentbildung von Belang,

*) Fol. haem. Bd. VI. 1, 1908.
**) Zeitschr. f. Krebsforschung, 1904.

daß in der Nebenniere konstant eine größere Menge von Mastzellen gefunden wurde — und hier könnten experimentelle Untersuchungen einsetzen. Es ist bekannt, daß die Eosinophilen durch Adrenalinwirkung von Stellen, wo sie früher reichlich vorhanden waren, verdrängt werden können, z. B. beim Asthma, dessen Anfälle durch Adrenalin unterdrückt werden. Wie verhalten sich nun die Mastzellen gegenüber Adrenalin, wie ist ihr Verhalten beim Addison im Blute und lokal in den pigmentierten Partien? Wie ist überhaupt das Verhalten der Mastzellen im ganzen chromaffinen Systeme, wie verhalten sie sich bei sympathikotropen und bei vagotropen Menschen nach Eppinger? Vorläufig fehlt es an Beobachtungsmaterial zur Beantwortung aller dieser Fragen, aber ich kann mir leicht vorstellen, daß die Studien über die Funktion und die gegenseitigen Beziehungen der Drüsen mit innerer Sekretion zueinander auch Material zur Beurteilung der Mastzellenfunktion liefern könnten. Vielleicht ist die von mir so regelmäßig beobachtete hohe Mastzellenzahl im Blute chlorotischer Mädchen auch ein Fingerzeig in diesem Sinne.

Eine Tatsache von weittragender theoretischer Bedeutung aber bringt uns die Mastzellenlehre: Wir haben eine Zellart vor uns, welche als Glied der Granulozytenreihe einen wenn auch sehr spärlichen Bestandteil des myeloiden Gewebes ausmacht und von welcher doch mit Einschluß von Ehrlich und Naegeli alle Autoren zugeben, daß sie sowohl unter normalen als krankhaften Verhältnissen auch außerhalb des myeloiden Gewebes und ohne jeden innigen, wahrscheinlich überhaupt ohne jeden Zusammenhang mit diesem gebildet wird, und zwar in einem viel hervorragenderen Maße als im Markgewebe selbst. Es gibt also doch eine Zellart des myeloiden Gewebes, die aus seinem Verbande losgelöst im Bindegewebe des Körpers ein durchaus selbständiges Dasein führt. Damit ist die Lehre, daß das myeloide Gewebe immer nur als Ganzes auftritt und namentlich außerhalb des Knochenmarkes auch pathologischerweise nur als Einheit zur Entwicklung gelangt, durchbrochen und es besteht kein prinzipielles Hindernis mehr gegen die Annahme, daß das, was bei den Mastzellen die Regel ist, unter ganz bestimmten krankhaften Verhältnissen auch bei anderen Zellarten der myeloiden Reihe auftreten könne. Allerdings ist unter normalen Verhältnissen ein derartiges Vorkommen sonst nicht beobachtet worden; Maximow

gibt an, daß er z. B. eosinophile Zellen in den Geweben normalerweise nur bei einzelnen Tierarten spärlich angetroffen habe, und hält sie für ausgewandert aus dem Blute. Trotzdem ist auch die Möglichkeit gegeben, daß die Eosinophilen unter gewissen pathologischen Verhältnissen sich so weit vom übrigen Markgewebe dissoziieren, daß sie isoliert lokal in den Geweben gebildet werden und wuchern. Eine Möglichkeit dafür ist ja allerorts gegeben; geradeso wie sich perivaskulär überall myeloides Gewebe entwickeln kann, sei es aus Adventitiazellen, sei es aus Endothelien der Gefäße, so könnte sich an seiner statt ja auch eine ausschließliche Entwicklung eosinophiler Zellen vollziehen, wenn die als möglich angenommene Dissoziation eben zu Recht besteht. Was für die Mastzellen recht ist, kann immerhin auch für die Eosinophilen und vielleicht sogar für die Neutrophilen unter gewissen Umständen als billig betrachtet werden.

Die Erörterung der Mastzellenfrage und diese letzten rein akademischen Betrachtungen leiten uns beinahe unmerklich zur Lehre von der Entzündung und Exsudation hinüber, die ich als wenigstens zum Teile leukozytäre biologische Reaktionen des Organismus auf äußere Schädigungen jetzt noch zu besprechen habe.

---

22. Vorlesung.

(Hypothesen zur Entzündungslehre.)

Ich kann nicht die ganze große Frage der Entzündungslehre, welche für sich ein ganzes Buch in Anspruch nehmen könnte, aufrollen und histologisch und kritisch durchsprechen. Aber ich möchte aus ihr das, was für die Lehre vom Blute und für die Beurteilung der Mitwirkung seiner Zellelemente von Belang ist, erörtern und Ihnen doch in großen Zügen eine Skizze davon geben, wie man heute die Entzündung auffaßt und deutet, welche Stellung ich in den mannigfachen Streitfragen, die sich daran knüpfen, augenblicklich einzunehmen geneigt bin. Etwas Abschließendes liegt ja allerdings noch nicht vor, aber auch hier ist die Klärung im Werden, geradeso wie in der ganzen Haemozytologie, zu deren endgültiger Ausgestaltung gerade die Entzündungslehre ganz wesentliche Beiträge zu liefern berufen erscheint.

I. Histologie des Bindegewebes.

Die ganze Kontroverse in der Entzündungslehre bezieht sich darauf, inwieweit bei ihr die leukozytären Zellen des Blutes und inwieweit die fixen Elemente der Bindesubstanzen bezw. die Abkömmlinge dieser fixen Gewebszellen eine Rolle spielen und wie sich die gegenseitigen Beziehungen aller dieser Elemente zueinander hiebei gestalten. Bevor wir also auf die Einzelheiten eingehen können, müssen wir uns zuvor Rechenschaft darüber ablegen, welche Zellelemente seitens der Bindesubstanzen in Betracht kommen und welcher Umgestaltung diese unter normalen und eventuell unter krankhaften

Verhältnissen fähig sind. Die in Betracht kommenden Elemente des Blutes kennen wir ja nun hoffentlich wohl zur Genüge.

1) Zellelemente des embryonalen Bindegewebes nach Maximow.

Bezüglich der zelligen Elemente des Bindegewebes und ihrer Entstehung und Entwicklung wollen wir uns vorerst einmal wieder an Maximows*) Darlegungen halten, die wir auch schon bei der Lehre von den Blutzellen im embryonalen Leben als äußerst wertvoll benützten. Sie beziehen sich, um das noch einmal zu betonen, vorwiegend auf das Kaninchen. Wie wir wissen, gehen die Bindesubstanzen gleich den sämtlichen Elementen des Blutbildungssystemes aus dem Mesenchym hervor, und dieses besteht ursprünglich nur aus einer einzigen Art fixer Zellen, die sich erst später in verschiedener Richtung differenzieren. Erst wenn schon längst die ersten Blutzellen gebildet worden sind, treten im Mesenchym zuerst die sogenannten histioiden Wanderzellen auf, ganz unabhängig von den Blutzellen, indem sich ein Teil der ursprünglich verästelten und fixen Mesenchymzellen abrundet und beweglich wird. Vorwiegend geschieht das seitens der hart an den Gefäßwänden liegenden Mesenchymzellen, ja sogar seitens der Endothelzellen selbst. Sie finden sich anfangs «vornehmlich im Kopfmesenchym, in der Umgebung des Medullarrohres und der Aorta, später werden sie besonders in der Haut und Unterhaut immer zahlreicher, während man sie im Bindegewebe der inneren Organe verhältnismäßig spärlich findet». Noch später beschränkt sich dieser Vorgang vollkommen auf das Perithel der Gefäße und auf bestimmte Gebiete, «wo augenscheinlich besondere Bedingungen herrschen» — auf das Bindegewebe der blutbereitenden Organe und der Stätten des lymphoiden Gewebes, wo sie ja nach Maximow, wie wir oben gesehen haben, die extravaskuläre Blutzellenbildung und die Entstehung des lymphatischen Apparates vermitteln. Im gewöhnlichen Bindegewebe erlischt die Wanderzellenbildung noch während des fötalen Lebens auch entlang den Blutgefäßen vollständig und wahrscheinlich schließlich auch in den Blutbildungsorganen. — Die an sich sehr polymorphen Wanderzellen vermehren sich als solche äußerst lebhaft; trotz ihrer Polymorphie stellen sie nach Maximows Auffassung mit den Lymphozyten eine und dieselbe Zellart dar. In den mittleren Embryonalstadien wandeln sich die fixen

*) s. o.

Mesenchymzellen in die großen platten, ästigen oder spindeligen Fibroblasten um, die in der von ihnen ausgearbeiteten faserigen Zwischensubstanz (Kollagen) eingebettet liegen. Später werden die bis dahin noch amöboiden Wanderzellen allmählich zwischen den Fibroblasten seßhaft, sie verlängern sich, bekommen eine spindelige Form oder ästige Ausläufer, andere platten sich ab, sie verwandeln sich in die sogenannten Klasmatozyten oder «ruhenden Wanderzellen»; ein Teil von ihnen aber gestaltet sich weiterhin sogar ebenfalls zu echten Fibroblasten um. Die Wesensgleichheit zwischen den histioiden Wanderzellen und den Lymphozyten drückt sich auch darin aus, daß manchmal auch aus den Blutgefäßen ausgewanderte Lymphozyten im embryonalen Bindegewebe zu ruhenden Wanderzellen werden. Diese sind weiterhin entwicklungs- und umgestaltungsfähige Elemente, denen gegenüber die Fibroblasten spezifisch differenzierte Zellen darstellen, die sich auch bei Einwirkung entzündlicher Reize nicht weiter verändern, abgesehen von vorübergehender Abrundung.

2) Die Elemente des reifen Bindegewebes.

Soviel über die Entwicklungsgeschichte des Bindegewebes. Im reifen Zustande finden wir also in ihm außer den eigentlichen fixen Bindegewebszellen, den Fibroblasten, noch amöboide (lymphozytoide) Wanderzellen, welche ihrem Wesen nach als echte Lymphozyten anzusprechen und sonach wohl mit den Ribbert'schen perivaskulären Lymphozyten zu identifizieren wären; dann die Klasmatozyten oder ruhenden Wanderzellen oder leukozytoiden Adventitiazellen, wie sie Marchand nennt; weiters in verschiedener Anzahl histiogene Mastzellen, welche Maximow von den amöboiden Wanderzellen ableitet, dann Plasmazellen, einzelne nach Maximow anscheinend aus dem Blute ausgewanderte Eosinophile und endlich Fettzellen.

Die ruhenden Wanderzellen (Klasmatozyten, Adventitiazellen) sind nicht immer gerade leicht morphologisch zu definieren. Sie finden sich spärlicher als die Fibroblasten, sind spindelförmig, manchmal auch oval gestaltet; ihr Protoplasma ist retikulär und ebenso wie der Kern ziemlich dunkel färbbar. – Eine besondere Bedeutung für die Entstehung aller mobilen Elemente des Bindegewebes unter normalen und krankhaften Verhältnissen wird diesen Elementen von Marchand*)

*) Verhandl. d. Deutschen path. Ges., 1901.

zugesprochen, und seit dessen Arbeiten spielen auch gerade diese Adventitiazellen eine sehr große Rolle sowohl für die Entzündungslehre als auch für die Lehre von der pathologischen extravaskulären Blutzellenbildung. — Die Fettzellen haben für die Entzündungslehre keine Bedeutung, eine umso größere aber wieder die Plasmazellen, und es wird deshalb wohl notwendig sein, uns zunächst auch mit der nicht übermäßig klaren und einheitlichen Lehre von der Entstehung, dem Vorkommen und der Bedeutung dieser Elemente vertraut zu machen.

3) Die Plasmazellfrage.

Nachdem der Name «Plasmazellen» schon lange vorher einmal von W a l d e y e r für verschiedene Bindegewebselemente, die später nach E h r l i c h s Untersuchungen anders definiert werden mußten, gebraucht worden war, nahm ihn im Jahre 1891 U n n a *) wieder auf und gebrauchte ihn für Bindegewebszellen, welche er zuerst beim Lupus der Haut beobachtete und die sich durch Einlagerung eines mit polychromem Methylenblau außerordentlich stark färbbaren, oftmals granulären oder scholligen Granoplasmas in das Netzwerk des Spongioplasmas auszeichneten. Wie durch die Ausführungen v. M a r s c h a l k ó s **) 1895 dargetan wurde, hat U n n a da verschiedenartige Zellen zusammengefaßt, und es sind seither die ungleichmäßig gestalteten fixen Elemente, die sich der Hauptsache nach als jugendliche, stärker färbbare Fibroblasten darstellen ***), aus der Gruppe der Plasmazellen wohl von allen Autoren ausgeschaltet worden, so daß jetzt nur mehr der von M a r s c h a l k ó selbst mit diesem Namen bezeichnete lymphozytoide Teil der ursprünglich von U n n a zusammengefaßten Zellformen mit dem Namen der Plasmazellen belegt wird. Darüber herrscht wohl heute ziemliche Einigkeit. — Sie stellen runde oder bei dichter Lagerung gegenseitig abgeplattete Zellen dar mit einem exzentrisch gelagerten Kern, der zumeist durch die eigenartige Anordnung der Chromatinbalken, radiär gegen die Peripherie zu, den Charakter des P a p p e n h e i m'schen «Radkernes» aufweist, und mit einem zumeist breiten und hauptsächlich in den peripheren Anteilen

---

*) Monatshefte für prakt. Dermatologie, Bd. 12, 1891; siehe Zusammenfassung in dem „Histolog. Atlas zur Pathologie der Haut", Voss, Hamburg, 1903.

**) Archiv für Dermatologie, Bd. 30, 1895 und später: Zentralbl. f. allg. Path. u. path. Anat. Bd. 10, 1899.

***) Siehe J o a n n o v i c s, Zeitschr. f. Heilkunde, Bd. 22, 1899 u. später (s. u.); ferner E n d e r l e n und J u s t i, Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie Bd. 62, 1901.

außerordentlich stark basophilen Protoplasma ohne eigentliche Granulierung. Dieser dunkelgefärbte Anteil ist zumeist durch einen viel helleren, weniger färbbaren perinukleären und im Bereiche der Hauptmasse des Protoplasmas oftmals vakuolenartig verbreiterten Hof vom Kern geschieden. Schridde hat in den Plasmazellen die gleichen perinukleären Altmanngranula dargestellt wie in den Lymphozyten. Außer den grossen, protoplasmareichen Zellformen gibt es auch kleinere mit schmalem Protoplasmasaume, die als Abkömmlinge der ersteren angesehen und mit einem von Unna gebrauchten Namen als «Plasmatochterzellen» bezeichnet werden. Man kann hie und da auch Mitosen in Plasmazellen nachweisen und es scheint also, daß die starke Basophilie, trotz einer während der Teilung erfolgenden vorübergehenden Abblassung auf Abkömmlinge direkt übertragbar ist. Wahrscheinlich gibt es auch eine direkte Kernteilung; wenigstens werden Zellen mit zwei vollentwickelten Kernen hie und da beobachtet.

Die Plasmazellen spielen ihre Hauptrolle zwar bei den verschiedenartigsten subakuten und chronischen entzündlichen Gewebsveränderungen, kommen aber auch unter normalen Verhältnissen im tierischen und menschlichen Organismus vor und zeigen gewisse physiologische Schwankungen. Sie finden sich in allen blutbildenden Organen, im Mark, in der Milz, in den Lymphdrüsen; dann in der Schleimhaut des Magens und des Darmes und in den Anhangdrüsen des Magen-Darmtraktes, im Netz, im interstitiellen Gewebe der Drüsen in Mundhöhle und Zunge, auch in den Geschlechtsorganen, endlich im normalen Blute. Das wissen wir ja bereits, und wenn sie auch unter ganz normalen Verhältnissen im Blute nur ausnahmsweise gefunden werden, so genügen doch schon geringe, in die physiologische Breite fallende Reize, um sie leichter auffindbar zu machen: wir beobachten sie bei der Verdauungsleukozytose, während der Schwangerschaft und bei jeder noch so geringfügigen Unpäßlichkeit, die jedem gesunden Menschen im täglichen Leben zustoßen kann. Wir wissen ferner auch, daß sie in vermehrter Menge, mitunter in sehr imponierender Zahl bei allen nur denkbaren krankhaften Prozessen im Blute kreisend beobachtet werden, bei Infektionskrankheiten wie bei Neoplasmen, Stoffwechselstörungen, Stauungserscheinungen, Anaemien und Leukaemien. Kurzum, es gibt keinen pathologischen Vorgang im

Organismus, bei welchem nicht Plasmazellen im Blute in vermehrter Menge auftreten könnten. Ich muß noch einmal darauf hinweisen, daß die Plasmazellen des Blutes, die zuerst M a r s c h a l k ò fand und die ich dann, ohne von seinem Funde zu wissen, vor 14 Jahren als Reizungszellen beschrieben habe, durchaus nicht immer mit einem grob strukturierten chromatinreichen Kerne ausgestattet sind, wie das für die Gewebsplasmazellen von den Histologen zumeist gefordert wird, sondern daß sie sehr häufig auch große, feinnetzig und ziemlich gleichmäßig strukturierte, blässer färbbare Kerne besitzen — wenn sie nämlich aus jugendlich - unreifen Elementen, Myeloblasten oder Großlymphozyten hervorgegangen sind. Auch ist der perinukleäre Hof gerade bei diesen Formen und auch bei den ganz kleinen Zellen mit schmalem Protoplasma im Blutpräparate durchaus nicht immer deutlich zu sehen; es ist mir aber, obwohl ich über sehr große Erfahrungen bezüglich dieser Zellen bei allen Färbungen verfüge, keineswegs möglich, stets eine morphologische Trennung in myeloblastische und in lymphozytäre Blutplasmazellen bezw. Reizungsformen durchzuführen, wie das N a e g e l i tun möchte. Ich bin überzeugt, daß sie beiderlei Ursprungs sein können, bin aber nicht imstande, sie durchwegs morphologisch nach ihrer Abstammung zu klassifizieren und deshalb bleibe ich auch bei der einheitlichen Benennung. Ich habe das alles schon früher gesagt und wiederhole es nur, um das ganze Kapitel jetzt noch einmal im Zusammenhange abgehandelt zu haben.

Jetzt kehren wir aber wieder zu den Plasmazellen des Bindegewebes zurück und wenden uns der Erörterung der Frage nach ihrer Herkunft zu.

U n n a leitete seine Plasmazellen ausschließlich von den Fibroblasten ab, eine Annahme, die heute bis auf ihren Autor so ziemlich alle Forscher verlassen haben. M a r s c h a l k ò hingegen erklärte s e i n e Plasmazellen, für welche allein jetzt dieser Name gebräuchlich ist, als Umwandlungsprodukte von Lymphozyten, die aus der Blutbahn ausgewandert seien; auf dem gleichen Standpunkte steht v. B a u m g a r t e n. M a r c h a n d hingegen leitet sie von den leukozytoiden Adventitiazellen ab, und in ähnlicher Auffassung machte P a p p e n h e i m *) geltend, daß die Plasmazellen am wahrschein-

*) Virchows Archiv Bd. 159, 1902 u. später. Zusammenfassung siehe Fol. haemat. Bd. IV, Supplem. Nr. 2, 1907 und Bd. XI. Refer. Heft 2, 1911.

lichsten aus den im Bindegewebe präformiert vorhandenen histiogenen lymphozytoiden Wanderzellen abzuleiten seien, welche ja morphologisch und ihrem Wesen nach nichts anderes darstellen als Lymphozyten. Und diese Gewebslymphozyten läßt er nicht, wie jetzt hauptsächlich Maximow, aus ehemals ausgewanderten und dann im Bindegewebe seßhaft gewordenen Blutlymphozyten entstehen, sondern mit Marchand autochthon aus den adventitiellen Klasmatozyten. Ausgewanderte Lymphozyten seien ja allerdings auch befähigt, in Plasmazellen überzugehen, doch spiele dieser Entwicklungsgang gewiß eine sehr geringe Rolle gegenüber dem anderen. Da weiterhin durch die schon früher angeführten neueren bluthistologischen Forschungen die Zugehörigkeit der leukozytoiden Adventitiazellen zum Blutbildungssysteme sehr wahrscheinlich gemacht wurde, und da in der Pathologie der Leukaemien und der zugehörigen Krankheitsformen jetzt die Ribbert'schen perivaskulären Lymphzellenherde ebenfalls den sonstigen lymphatischen Apparaten als gleichwertig an die Seite gestellt werden, so meint Pappenheim in gleicher Weise, wie das Helly*) in Bezug auf andere Exsudatzellen ausspricht, nicht mit Unrecht, daß der Streit, ob die Plasmazellen aus ausgewanderten haematogenen oder aus lokal entstandenen Lymphozyten hervorgegangen sind, wenig Zweck mehr habe, da ja in jedem Falle die Lymphozyten haematoorganogenen Ursprungs seien. Daß eine Auswanderung von fertigen Plasmazellen aus der Blutbahn in die Entzündungsherde keine Rolle spielt, wird trotz der erwiesenen Wanderungsfähigkeit der Plasmazellen von allen Seiten übereinstimmend hervorgehoben. Eher denkt man an die Möglichkeit einer Einwanderung aus derartigen Herden in das Blut: aber auch diese Möglichkeit dürfte ohne jede praktische Bedeutung sein.

Trotz des vermittelnden Standpunktes von Pappenheim ist doch der Streit, ob die in den entzündeten Geweben vorfindlichen Lymphozyten aus dem Blute ausgewandert oder aber lokal aus präformierten (Ribbert'schen) Lymphozyten oder aus Marchand'schen Adventitiazellen gebildet wurden, nicht zur Ruhe gekommen; und so wird wohl auch die Streitfrage, ob die Gewebsplasmazellen aus einer oder aus allen diesen Formen oder ob sie schließlich auch, wie manche

*) Zieglers Beiträge, Bd. 37.

Autoren annehmen, direkt aus Blutgefäßendothelien hervorgehen, erst geschlichtet werden, wenn die noch strittigen Hauptfragen einmal endgültig werden aufgeklärt sein. Heute stehen die meisten Autoren auf Seite Marchands und Pappenheims, so auch Schaffer*) und Joannovics**), während Maximow umgekehrt annimmt, daß den unmittelbar vorher oder doch irgendwann früher aus der Blutbahn ins Bindegewebe eingewanderten Lymphozyten eine viel größere Rolle bei der Plasmazellbildung zukomme als den an Ort und Stelle perivaskulär oder etwa aus Endothelien entstandenen.

Was nun die Bedeutung der eigenartigen Plasmareaktion unserer Zellen betrifft, so ist auch darüber keine Einigung erzielt worden. Pappenheim sieht in ihr einen degenerativen Vorgang, gekennzeichnet durch die Aufnahme irgend einer stark basophilen Substanz infolge entzündlich-exsudativer Überernährung. Ich habe mich gegen diese Auffassung ausgesprochen***) und in der Plasmareaktion vielmehr eine zu bestimmtem, wenn auch unbekanntem Zwecke erfolgende Weiterentwicklung, gewissermaßen eine besondere Ausgestaltung des Protoplasmas lymphoider Elemente erblickt. Dafür scheint mir nicht nur der Umstand zu sprechen, daß schon durchaus jugendliche, noch unreife Elemente den Plasmazellcharakter annehmen, sondern auch die Tatsache, daß Plasmazellen auch in den Geweben des durchaus normalen Organismus und auch im Blute gesunder Menschen vorkommen, sowie weiterhin der Umstand, daß die außergewöhnliche Basophilie des Protoplasmas bei der Zellvermehrung erhalten bleibt, demnach als wesentlicher Bestandteil auf die Tochterzellen übergeht. Ebenso scheint mir unbedingt gegen die degenerative Natur der Umstand zu sprechen, daß Plasmazellen bei manchen Entzündungsprozessen in ganz enormen Mengen gebildet werden, so daß die entzündlichen Infiltrate manchmal fast ausschließlich aus ihnen bestehen und daß ganze förmliche Geschwulstbildungen, allerdings granulomatöser Natur, geradezu ausschließlich aus Plasmazellen zusammengesetzt werden. Es wäre doch ein voller Widersinn anzunehmen, daß ganze Gewebsbildungen aus Zellen aufgebaut

---

*) 81. Vers. Deutscher Naturforscher u. Ärzte, Salzburg, 1909.
**) Ebenda u. Zentrbl. f. allg. Path. u. path. Anat. Bd. 20, Nr. 22.
***) Fol. haem. Bd. II. Nr. 2, 1905.

werden, deren einziger wesentlicher Charakter eine degenerative Entartung des Protoplasmas ist. — Mit seiner extremen Auffassung ist wohl auch Pappenheim allein geblieben.

Schaffer steht auf dem Standpunkte, daß die Plasmazellen eine vorübergehende, von bestimmten Umständen abhängige Weiterentwicklungsform von Lymphozyten darstellen, welche wahrscheinlich die Aufgabe hat, der Fortschaffung und Nutzbarmachung zerfallenden Zellmateriales zu dienen: sie sind nicht originär differenzierte Elemente. Joannovics meint, daß sie teilweise spezifisch umgewandelte, funktionell mindertüchtige Elemente darstellen, welche auf fermentähnliche Reize aus den Gewebslymphozyten entstehen. Beide Autoren sehen also in dem Entstehen von Plasmazellen nicht einen Degenerationsvorgang ihrer Ursprungszellen, sondern eine vielleicht nur temporäre Weiterentwicklung zu einem bestimmten Zwecke. Auch ich habe in ihnen nicht eine originär differenzierte Zellart gesehen, sondern bin «eher geneigt zu glauben, daß wir es in ihnen nicht mit einer in ihrem Ursprunge einheitlichen Zellart zu tun haben, sondern mit einem eigenartigen Zustande des Protoplasmas, in den nicht granulär differenzierte Zellen wahrscheinlich verschiedener Art unter bestimmten Verhältnissen überzugehen vermögen» *).

Was nun das Vorkommen der Plasmazellen unter pathologischen Verhältnissen betrifft, so ist außer dem schon Gesagten noch zu erwähnen, daß manche Formen mehr chronischer Entzündungen allerdings eine ganz besonders starke Plasmazellbildung begünstigen, so die gonorrhoischen Erkrankungen der weiblichen Geschlechtsorgane**), dann das Sklerom und die durch den mit dem Sklerombazillus nahe verwandten Baz. Friedländer erzeugten Entzündungen. Aber auch bei allen möglichen andersartigen Entzündungsprozessen kommen sie vor, so wird insbesondere auf ihre Konstanz bei der progressiven Paralyse hingewiesen: und wie ich schon oben erwähnte, gibt es Granulationsgeschwülste, zum Teile auch in den Blutbildungsorganen, die geradezu ausschließlich aus Plasmazellen zusammengesetzt sind. Es unterliegt also keinem Zweifel, daß Joannovics recht hat, wenn er eine spezifische Ätiologie für die Plasmazellbildung nicht anerkennt. Das

*) Zit. aus dem Kölner Referate, s. o.

**) s. Schridde: Fol. haematol. Bd. IV. Supplement Nr. 3. 1907.

geschilderte Verhalten im Blute spricht ja in absolut dem gleichen Sinne.

Und wenn Sie mich zum Schlusse fragen, welche Stellung ich zu der Streitfrage über die haematogene oder histiogene Herkunft der Ursprungszellen unserer Elemente einnehme, so zitiere ich wieder wörtlich das, was ich 1908 in meinem Kölner Referate gesagt habe: «Zu der Streitfrage.....will ich nicht weiter Stellung nehmen, sondern nur darauf hinweisen, daß bei Annahme der früher skizzierten Auffassung der Adventitiazellen und bei der Allgegenwart einzelner Lymphzellen beinahe allerorts im Organismus die Möglichkeit einer lokalen Entstehung nicht nur lymphozytischer sondern auch myeloblastischer Plasmazellen gegeben ist, ohne daß man zur Auswanderungshypothese zu greifen braucht».

II. Eigentliche Entzündungslehre.

Damit wären wir endlich so weit, auf die bei der lokalen Entzündung in den Geweben sich abspielenden Vorgänge selbst übergehen zu können.

Soll ich Ihnen die geschichtliche Entwicklung der Entzündungslehre vortragen? Sie würde Ihnen ein ähnliches Bild bieten wie die Plasmazellfrage, und schließlich führt sie ja doch zu ungelöst bleibenden Streitfragen. Wir wollen uns also lieber auf das Allernotwendigste beschränken und mehr den heute herrschenden Anschauungen Raum geben.

Die ursprüngliche Virchow'sche Lehre, die alle zelligen Entzündungsprodukte als lokal entstanden bezw. aus den gereizten lokalen Lymphdrüsen stammend erklärte, wurde umgestürzt, als Cohnheim die Wanderungsfähigkeit der polymorphkernigen Leukozyten erkannt hatte, und sie verlor noch weiter an Boden, seitdem Ehrlich die Spezifität der einzelnen Leukozytenarten festgelegt und den von Virchow und später noch von E. Neumann angenommenen Übergang von Lymphozyten in polymorphkernige granulierte Zellen für ausgeschlossen erklärt hatte. Jetzt herrschte ganz allgemein die Cohnheim'sche Entzündungslehre, welche alle Erscheinungen durch Exsudation, also durch Austritt von Flüssigkeit und zelligen Elementen, speziell polymorphkernigen Leukozyten, aus den Gefäßen erklärte. Ihr schloß sich insbesondere Baumgarten an. Dann aber kam eine teilweise Reaktion. Während man wohl an der exsudativen Natur der Vorgänge bei der akuten Entzündung und an der Abstammung der hiebei in den Geweben und Exsudaten vorfindlichen

Leukozyten und Erythrozyten aus der Blutbahn nicht zweifelte, begann man die produktiven Vorgänge bei den mehr chronisch verlaufenden Entzündungsprozessen auf eine lokale Gewebsreaktion, also auf eine Proliferation der autochthonen Gewebselemente zurückzuführen. Ziegler und Marchand waren es, welche durch ihre Arbeiten dartaten, daß bei der produktiven Gewebsbildung eben den bodenständigen Zellelementen die Hauptrolle zufalle, währenddem die ausgewanderten polymorphkernigen Elemente nur eine vorübergehende Aufgabe zu erfüllen haben und dann zugrunde gehen. In diesem Sinne wurde auf dem X. internationalen Ärztekongreß in Berlin 1890 von ihnen im Vereine mit Grawitz die augenblickliche Auffassung präzisiert. Eine einheitliche Meinung war nur bezüglich der lymphozytoiden Zellen der entzündlichen Gewebsbildungen nicht erzielt worden.

1) Die Vorgänge bei der akuten eitrigen, bakteriellen Entzündung.

a) Herkunft und Aufgabe der Granulozyten dabei.

Besprechen wir nun zunächst kurz die Verhältnisse bei der bakteriellen oder septischen eitrigen Entzündung, da bezüglich dieser viel geringere Gegensätze in den Anschauungen herrschen. Hier besteht von keiner Seite ein Zweifel, daß die neutrophilen Zellen, welche die überwiegende Masse der Elemente des Entzündungsherdes bilden, ebenso wie die etwa vorhandenen Erythrozyten aus den Gefäßen, die ja zum Teile auch geschädigt werden, ausgewandert sind. Und das gilt sowohl für die eitrige Entzündung innerhalb der Gewebe, also Abszeßbildung, als auch für die eitrige Exsudation in die Serosen oder Synovien. Wohl treten im Eiter gelegentlich spezialgranulierte Zellformen mit anscheinend oder sicher einfachem Kern auf; aber das sind keine echten Myelozyten, sondern zum Teile größere Zellen mit relativ kleinem, chromatinreichem Kugelkern, der entweder keine Chromatinstruktur mehr erkennen läßt, oder aber die grobbalkige Struktur aufweist, welche nur reifen Granulozyten zukommt; zum Teile sind es geradezu winzige Zellen, welche in ihrem ganzen Formcharakter am ehesten an Normoblasten erinnern, ebenfalls mit einem winzigen piknotischen Kerne. In allen diesen einkernigen Granulozytenformen aber kann man gewiß keine jugendlich-unreifen Elemente, vor allem also keine Myelozyten sehen, sondern man muß sie als Degenerations- und zum Teile auch als Zerfallsprodukte ursprünglich polymorphkerniger Leukozyten ansprechen. — Darüber also, daß die neutrophilen bezw. spezialgekörnten Elemente der

Entzündungsprodukte aus der Blutbahn ausgewanderte Zellen sind, besteht umso weniger irgend ein Zweifel oder Streit, als das Material im Blute ja stets im Überflusse vorrätig gehalten und durch die zumeist vorausgehende neutrophile Leukozytose noch vergrößert und immer wieder ergänzt wird. Die neutrophilen Zellen bei der entzündlichen Leukozytose haben also nicht nur im Kreislaufe eine Aufgabe zu erfüllen, die Bekämpfung der in die Blutbahn gelangten Bakterien und ihrer Gifte oder dieser letzteren allein, sondern sie dienen dem Organismus auch als Material für die lokale Reaktion an der Stelle lokaler Gewebsschädigungen. Daß die gleichzeitig, insbesondere ganz zu Beginn mitunter im Exsudat auffindbaren Eosinophilen oder Mastzellen gleichfalls ausgewandert sind, wird nicht bezweifelt; bemerkenswert ist übrigens, daß bei frischen Entzündungen etwa vorhanden gewesene Gewebsmastzellen sehr rasch dem Zerfalle unterliegen und verschwinden.

b) Herkunft und Aufgabe der ungranulierten Elemente.

Neben den Granulozyten treten im Eiter aber immer auch ungranulierte einfachkernige Elemente auf, bezüglich deren Herkunft die Ansichten nicht so einstimmig sind. Die einzelnen Autoren vertreten hier vielmehr im wesentlichen dieselben Anschauungen wie bezüglich der bei den minderakuten und den chronischen Entzündungen die Hauptrolle spielenden Rundzellen. Maximow faßt sie in ihrer Gesamtheit unter dem Namen der «Polyblasten» zusammen. Dieser Sammelname schließt in sich 1.) alle lymphozytoiden Elemente, also die kleinen Rundzellen des entzündeten Gewebes, die Maximow zum größten Teile als frisch oder doch ehemals aus der Blutbahn ausgewanderte Lymphozyten und nur zum kleineren Teile als aus runden oder amöboiden Wanderzellen entstanden ansieht; 2.) die größeren freiliegenden, amöboiden ungranulierten Elemente. Diese sind sehr vielgestaltig, tragen nach Pappenheim*) zum Teile die morphologischen Charaktere von Großlymphozyten, besitzen also einen ganz schmalen Protoplasmasaum, zum Teile aber haben sie einen breiten, wechselnd gestalteten Protoplasmaleib und können auch unregelmäßig gelappte Kerne besitzen, betätigen sich ganz besonders als Phagozyten und entsprechen im wesentlichen den Makrophagen Metschnikoffs. In ihrer

*) Virch. Arch. Bd. 164 und wiederholt später; zusammenfassende Darstellung s. Fol. haem. VIII. 1. 1909.

Morphologie erinnern diese Elemente vielfach an die großen einkernigen Leukozyten des Blutes; es ist ja auch nicht unmöglich, daß solche Elemente tatsächlich auswandern, da Gottfried Schwarz*) entsprechende Bilder beschrieben hat. Maximow läßt auch sie aus den kleinen lymphozytoiden Elementen hervorgehen; mehr Wahrscheinlichkeit scheint mir aber, soferne sie nicht wirklich aus der Blutbahn ausgewanderte und unter den geänderten äußeren Verhältnissen im Protoplasma etwas umgestaltete große Einkernige darstellen, die Annahme zu haben, daß sie aus den adventitiellen Elementen Marchands hervorgehen.

Alle diese einkernigen Elemente spielen aber in den Frühstadien der akuten septischen Eiterung eine ganz verschwindende Rolle, treten erst stärker hervor, wenn die Höhe des akuten Stadiums überschritten ist und einerseits die abgrenzende und abkapselnde Reaktion des umgebenden Gewebes, andererseits bereits die Rückbildung beginnt. Es nehmen jetzt die «Polyblasten», insbesondere die kleinen Formen überhand und zum Teile aus ihnen, zum Teile aus den zu lebhafter Proliferation angeregten Fibroblasten des den Eiterherd umgebenden Bindegewebes bildet sich ein Granulationsgewebe, in welchem jetzt auch Plasmazellen (aus Polyblasten) entstehen. Bei der Rückbildung der Abszesse und sonstigen eitrigen Exsudate zerfallen die Eiterzellen und ihre Trümmer werden ebenso wie die absterbenden Kokken von «Eiterphagozyten» wahrscheinlich stark hypertrophierten Polyblasten, aufgenommen.

2) Die Vorgänge bei der akuten aseptischen Entzündung.

Etwas abweichend gestaltet sich das Bild bei der akuten aseptischen Entzündung, soweit diesbezügliche Untersuchungen dartun. Speziell haben in Übereinstimmung mit Maximow hier Fischer**) unter Borsts Leitung und Zieler***) bei Neisser durch experimentelle Untersuchungen dargetan, daß bei der durch Terpentin und Fremdkörper oder durch intensive Einwirkung von Finsenlicht erzeugten Entzündung in den ersten 15—24 Stunden eine Wucherung der fixen Bindegewebselemente nicht statthat, daß vielmehr die erfolgende Exsudation, welche im Falle der

*) Wr. klin. Wochenschrift, 1904, Nr. 44.
**) Zieglers Beitr. Bd. 45, 1909.
***) Zentralbl. f. allg. Path., 1907, Nr. 8 u. Arch. f. Dermatol. u. Syphil. Bd LXXXIV, Nr. 1-3

aseptischen Entzündung anfänglich im Gegensatze zur septischen vorwiegend von Lymphozyten und bei stärkerer Gefäßschädigung (Finsenlicht) auch von Erythrozyten bestritten wird, ausschließlich durch Auswanderung der betreffenden Zellen zustande kommt. Die ausgewanderten Lymphozyten vergrößern sich vielfach und so entstehen die verschiedenen Polyblastenformen; es treten aber gleich anfangs auch große basophile Zellen direkt aus dem Blute aus, welche den «großen Lymphozyten» des Blutes entsprechen. Offenkundig meint Zieler mit den «großen Lymphozyten» unsere großen Einkernigen, was auch daraus hervorgeht, daß sie nach seinen Beobachtungen «typische Leukozytengranula» bilden und sich so als myeloide Elemente charakterisieren: wieder ein Grund mehr für die Annahme, daß auch diese Elemente des Blutes bei der Entzündung eine bemerkenswerte Rolle spielen. Erst zu der Zeit, wo eine reaktive Wucherung der benachbarten Bindegewebszellen erfolgt, kommt es auch zu einer geringgradigen Bildung von Lymphozyten aus adventitiellen Elementen. Die Fibroblasten bleiben hiebei völlig unbeteiligt.

Diese akuten aseptischen Entzündungen, bei welchen nur im Falle sehr intensiver Gewebsschädigung vorübergehend, aber nicht zu Beginn, auch ausgewanderte spezialgranulierte Leukozyten im Exsudat eine Rolle spielen, in der Hauptsache aber die Reaktion von den einkernigen ungranulierten Elementen des kreisenden Blutes und später von den lokalen Elementen der Gefäßadventitia und des Bindegewebes bestritten wird, bilden bereits den Übergang zu den von vorneherein mehr chronisch-produktiv verlaufenden Entzündungsprozessen, welche theoretisch die größte Bedeutung in Anspruch nehmen. Den Typus bilden die gewöhnlichen Fremdkörperentzündungen, welche in neuester Zeit von verschiedenen Seiten, besonders eingehend wieder von Maximow*) studiert worden sind, der diesbezügliche Untersuchungen beim Kaninchen, bei der weißen Ratte und beim Axolotl vornahm und durch seine Schüler gleiche Studien bei der Schildkröte und bei Vögeln durchführen ließ**). Trotz gewisser zeitlicher und sonstiger von

3) Die Vorgänge bei den chronisch-produktiven Entzündungen.

*) Zieglers Beitr. Bd. 35 u. 39; VII. internat. med. Kongreß. Ref. Fol. haem. Bd. 9. Heft 4. 1910.

**) Eberhardt u. Soluch. Dissertationen: Ref. Fol. haem. Bd. 8. Heft 3, 1909.

der Eigenart der Tiergattung abhängiger Unterschiede spielen sich die Vorgänge überall doch in gleicher Weise ab.

a) Beobachtungen Maximows u. seiner Schüler.

Folgen wir also zunächst den Beobachtungen Maximows, wobei wir wenigstens vorläufig seine theoretischen Anschauungen und seine Namengebung gelten lassen.

Gleich zu Anfang des Entzündungsprozesses wandern aus den Gefäßen sehr reichlich Lymphozyten und auch zahlreiche große einkernige Leukozyten, in viel geringerer Zahl und etwas später auch spezialgranulierte Leukozyten, einzelne Eosinophile und Mastleukozyten aus. Die Lymphozyten verwandeln sich unter Vergrößerung ihres Protoplasmas zum Teile in größere Formen der Polyblasten. Weiters entstehen solche Elemente durch Erwachen der früher ruhenden Klasmatozyten. Diese lokal entstandenen Zellen aber spielen eine viel geringere Rolle als die massenhaft aus der Blutbahn eingewanderten gleichartigen Elemente; überdies hält ja Maximow auch die Klasmatozyten nur für hypertrophische und zeitweilig seßhaft gewordene ehedem zumeist auch aus der Blutbahn ins Gewebe eingewanderte Lymphozyten. Im Prinzipe sind also alle im Entzündungsherd vorkommenden lymphozytoiden Zellen und die aus ihnen hervorgehenden größeren Elemente als gleichartig und gleichwertig anzusehen. Dementsprechend entwickeln sich auch aus allen diesen Elementen in gleicher Weise Plasmazellen, die eben nur eine besondere Abart der Polyblasten darstellen und bei manchen Formen der Entzündung eine besondere Rolle spielen.

Die Leukozyten wandern vornehmlich gegen die Oberfläche des Fremdkörpers und sammeln sich dort in großer Menge an, allmählich im Verein mit den Polyblasten den sogenannten Entzündungswall bildend; aber auch im umgebenden Gewebe sind reichlich Leukozyten vorhanden. Die Mastzellen des ursprünglichen Gewebes gehen in den ersten Stadien der Entzündung größtenteils zugrunde und ihre Trümmer werden von den eine lebhafte Phagozytose übenden größeren Formen der Polyblasten aufgenommen. In den späteren Stadien der Entzündung treten auch die fixen Bindegewebszellen, die Fibroblasten mehr aktiv hervor, sie wuchern und bilden schließlich die Grundsubstanz des neugebildeten Gewebes, welches den Fremdkörper einschließt und allmählich unter teilweisem Untergange und teilweiser Umwandlung der anfänglich sehr zahlreichen zelligen Elemente in ein Narben-

oder Schwielengewebe übergeht. Eine Umwandlung der Fibroblasten in Polyblasten oder Plasmazellen findet nicht statt; sie sind eine spezifisch differenzierte Zellart und bleiben es unter allen Umständen. — Die ausgewanderten spezialgranulierten Zellen spielen nur ganz vorübergehend in den akuteren Entzündungsstadien eine bescheidene Rolle; später degenerieren sie und ihre Trümmer werden phagozytiert. In den späteren Entzündungsstadien kommt den Mastzellen und den Eosinophilen gelegentlich eine größere aber sehr wechselnde Bedeutung zu. Die Mastzellen regenerieren sich aus den übriggebliebenen Resten durch mitotische Teilung, auch wandern noch Mastleukozyten ebenso wie Eosinophile aus dem Blute zu und die ersteren werden, zum Teile unter entsprechender Formveränderung, dauernd seßhaft, während die letzteren entweder zugrunde gehen oder wieder weiterwandern. Über die Bedeutung dieser beiden Zellarten im Entzündungsherde vermag M a x i m o w keinen Aufschluß zu geben; Phagozytose konnte er an ihnen nicht beobachten.

Bei der Umwandlung des neugebildeten entzündlichen Granulationsgewebes in schwieliges Bindegewebe verfällt ein großer Teil der ursprünglichen Zellen dem Abbau. So degenerieren durchwegs die spezialgranulierten Leukozyten, dann ein großer Teil der Polyblasten aller Typen einschließlich der Plasmazellen, die vakuolisiert werden oder hyalin degenerieren; sie scheinen M a x i m o w *) «viel zu weit in spezieller Richtung differenzierte Zellen zu sein, um sich nachträglich noch in dauernde Gewebsbestandteile umformen zu können». Ein Teil der Polyblasten aber bleibt erhalten und bildet teils wieder fixe Klasmatozyten, teils aber sogar echte Fibroblasten, und gerade hiedurch entsteht allmählich die zellarme Schwiele. — Auch die sogenannten epithelioiden Zellen sind nichts anderes als «hypertrophierte Lymphozyten, also eine Abart der Polyblasten» und dementsprechend zumeist entstanden aus den aus dem Kreislauf ausgewanderten Lymphozyten. Auch die Riesenzellen leitet M a x i m o w im Gegensatze zu M a r c h a n d, der ihre Entstehung durch fortgesetzte direkte Kernteilung ohne nachfolgende Protoplasmateilung erklärt, von den Polyblasten ab, und zwar erklärt er ihre Größe und

*) Zitiert nach dem Referate über den VII. internat. mediz. Kongreß, Fol. haemat. Bd. 9, Heft 4, 1910.

Vielkernigkeit durch Konfluenz einkerniger hypertrophischer Polyblasten.

b) Andere Anschauungen.

Soweit die tatsächlichen Beobachtungen und die Ansichten Maximows. Was die Tatsachen betrifft, so haben auch die anderen Autoren keine wesentlichen Abweichungen gefunden, nur die Deutung der einzelnen Befunde ist, wie das schon wiederholt früher, namentlich bei Besprechung der Plasmazellfrage berührt wurde, eine abweichende. Insbesondere sprechen die meisten Autoren in letzter Zeit den an Ort und Stelle aus Klasmatozyten oder aus präformierten lokalen Ribbert'schen Lymphozyten oder gar aus Gefäßendothelien hervorgehenden Elementen eine viel größere Rolle für die Ausbildung des Granulationsgewebes zu und leiten von ihnen zum weitaus größeren Teile die Plasmazellen, die epithelioiden und die Riesenzellen ab. Um diese Frage: Wie groß ist die Rolle der emigrierten Lymphozyten und großen einkernigen Zellen einerseits und der aus den lokalen Gewebszellen stammenden lymphozytoiden Abkömmlinge andererseits an sich und für die Bildung der spezifischen Zellen dieser Gewebe, der Plasmazellen, Epithelioid- und Riesenzellen? — um diese Frage dreht sich der ganze Streit der Meinungen, und er ist noch völlig unentschieden. Ich verschone Sie deshalb mit einer Unmasse von Namen und Einzelheiten.

4) Die Vorgänge bei eitrigen und serösen Exsudationen in die Körperhöhlen.

Ich habe nur noch einige ergänzende Sätze über die entzündlichen Exsudationen in offene Körperhöhlen nachzutragen. Im Prinzipie sind die Vorgänge hier völlig den bisher geschilderten analog. Bei der eitrigen Entzündung, also der Hauptsache nach bei der intensiven septisch-bakteriellen Exsudation, handelt es sich vor allem um einen lebhaften Auswanderungsprozeß seitens der spezialgranulierten Leukozyten, in geringerem Maße seitens der Lymphozyten und großen Einkernigen. Alle Zellen erleiden in dem fremden Medium Veränderungen: die Granulozyten zeigen die schon früher angeführten Degenerationsformen, außerdem Unregelmäßigkeit der Granulierung, Zusammensintern von Granulis zu ganzen Schollen, Vakuolenbildung, und schließlich zerfallen sie; Lymphozyten und große Einkernige dürften quellen und namentlich im Protoplasma eine stärkere Basophilie annehmen, und besonders die letzteren sind als Phagozyten lebhaft tätig — wie ja übrigens auch die Granulozyten, diese speziell gegenüber den absterbenden Bakterien selbst. In welchen Ausmaße sich

unter den einkernigen ungranulierten Elementen auch Abkömmlinge von Bestandteilen der Höhlenwandung (Klasmatozyten und Endothelien) vorfinden, ist hier ebenso strittig wie bei den produktiven Entzündungen; jedenfalls ist die Annahme, daß sie mitbeteiligt sind, nicht von der Hand zu weisen, strittig ist nur das Ausmaß ihrer Anteilnahme.

Daß sich im Gegensatze zu diesen Exsudationsformen die weniger akut auftretenden und manche durch besondere bakterielle, toxische oder zooparasitäre Einflüsse hervorgebrachten Exsudate anders verhalten können, ist Ihnen allen bekannt. Bei den gewöhnlichen serösen, zum größten Teile tuberkulösen, zu einem anderen Teile aber durch abgeschwächte Kokkeninfektionen hervorgebrachten Exsudaten der serösen Häute spielen neben Erythrozyten von Anfang an die Lymphozyten und größere einkernige Elemente von den schon wiederholt angeführten Charakteren die Hauptrolle; aber während des relativ akut-entzündlichen Stadiums sind auch hier immer Neutrophile in mäßiger Zahl, mitunter vorübergehend sogar reichlich vertreten und es finden sich in meist geringerer Menge auch offenkundig endotheliale Elemente. Über ihren Ursprung gilt das eben vorher über die gleichen Zellen bei der eitrigen Exsudation Gesagte. Hie und da einmal sind in Exsudaten in großer Zahl Eosinophile beobachtet worden, ohne daß dieser Befund in Bezug auf die Frage der Aetiologie eine einigermaßen ausschlaggebende Rolle bekommen hätte, weil er sich eben unter gar zu verschiedenen Verhältnissen wiederholt. P r ö s c h e r hat, wie schon oben mitgeteilt, behauptet, daß die durch Injektion der Aufschwemmung eines nicht gelösten Taeniotoxins erzielten eosinophilen Exsudate hauptsächlich von einkernigen Eosinophilen gebildet werden, welche er von Endothelien ableitet. Solange diese Fragen nicht von verschiedener Seite kritisch nachgeprüft sind, läßt sich darüber nicht weiter reden. Ich betone nochmals, daß ich eine lokale Entstehung von Eosinophilen durchaus nicht für unmöglich halte; daß sie aber aus Endothelien entstehen, erscheint mir allerdings ebenso wie N a e g e l i in hohem Grade zweifelhaft. Ausnahmsweise wurden in Exsudaten auch Mastzellen in größerer Zahl gefunden, so gelegentlich in Exsudaten myeloid-leukaemischer Kranker.

Auf die diagnostische Bedeutung der verschiedenen Befunde einzugehen, ist hier nicht der Ort und die Zeit, und

theoretisch ergeben sich aus der Beobachtung der Exsudate keine neuen Gesichtspunkte gegenüber den früher besprochenen Gewebsentzündungen. Ich will mich also mit diesen wenigen allgemeinen Andeutungen begnügen.

III. Epikrise über die ganze Lehre von der Biologie und Funktion der Leukozyten.

Und nun, meine Herren, gestatten Sie mir, daß ich als Schluß der ganzen Lehre von der Biologie und der Funktion der Leukozyten eine kurze persönliche Epikrise der Entzündungslehre anfüge und in ihr die Gedanken niederlege, welche sich mir bei der Bearbeitung dieser vielfach strittigen Kapitel aufgedrängt haben.

Vor allem müssen wir uns sagen, daß die Erörterung der Fragen der lokalen Eosinophilie, der Mast- und Plasmazellfrage und der entzündlichen Gewebsveränderungen eine für das Verständnis der Bedeutung und Funktion der weißen Blutzellen unerläßliche Ergänzung darstellt, und daß wir erst jetzt imstande sind, mit klaren Augen einerseits die Rolle zu überblicken, welche die im Blute kreisenden Leukozyten für den Gesamtorganismus sowohl innerhalb als außerhalb der Blutbahn spielen, und andererseits das gegenseitige Verhältnis und die Bedeutung der eigentlichen Blutbildungsorgane und der als akzessorische Bildungsstätten von Elementen des Blutes in Betracht kommenden Gewebsformationen richtig zu würdigen.

Die morphologische und klinische Beurteilung der neutrophilen Leukozytose und das Studium der Entzündungsvorgänge, insbesondere der bakteriellen Entzündungen, haben uns die enorme Bedeutung der spezialgranulierten, beim Menschen also der neutrophilen Zellen des Blutes so recht anschaulich vor Augen geführt. Sie sind nach dem übereinstimmenden Ergebnisse aller dieser Beobachtungen die wahrhaftigen Kämpfer des Organismus gegen seine gefährlichsten Feinde; überall setzen sie ihre Existenz im Kampfe ein und überall bezahlen sie die dem Gesamtorganismus geleisteten Dienste mit dem individuellen Untergange; für eine Gewebsbildung auch nur von vorübergehender Dauer kommen sie nicht in Betracht. Sie sind zugleich die exklusivsten Elemente insoferne, als sie nach der übereinstimmenden Auffassung geradezu aller Forscher ausschließlich aus dem myeloiden Gewebe, also in Wirklichkeit b e i n a h e ausschließlich aus dem Knochenmarke stammen, weil ja außer bei der myeloiden Leukaemie die extra-

medullär vorfindlichen Herde myeloiden Gewebes gewiß nur eine minimale zellenliefernde Rolle spielen. Niemals trennen sie sich weiters von den übrigen Elementen des myeloiden Gewebes, wie vielleicht die Eosinophilen und sicher die Mastzellen: sie entstehen auch außerhalb des Markes immer nur im Rahmen des gesamten Gewebsverbandes.

Schon weniger exklusiv scheinen die Eosinophilen zu sein. Auch sie sind Kombattanten des Organismus, aber gegen ganz andere Schädlichkeiten, gegen tierische Parasiten bezw. gegen die von ihnen ausgehenden Gifte und anscheinend auch gegen eine ganze Gruppe von Giftstoffen, welche der Organismus selbst durch pathologische Vorgänge in seinem Zelleben allgemein oder lokal erzeugt. Auch sie sind nicht gewebsbildend, sondern gehen in Ausübung ihrer Funktion zugrunde. Auch sie spielen im Kreislaufe sowohl als auch außerhalb desselben in den Geweben eine hervorragende Rolle, aber schon bezüglich ihrer ist es nicht mehr gewiß, ob ihre Bildung ausschließlich an das myeloide Gewebe als Ganzes gebunden ist. Allerdings dürfte es keinem Zweifel unterliegen, daß die unendliche Überzahl aller in den Geweben vorfindlichen Eosinophilen aus der Blutbahn ausgewandert ist, also aus dem Markgewebe stammt. Dieser Meinung ist sogar Maximow, und Schridde*) sowohl als E. Schwarz**) lassen sie überhaupt ausschließlich aus dem Kreislaufe stammen. Es sprechen aber doch manche Gründe dafür, daß sie isoliert auch lokal an der Stelle des Bedarfes aus Elementen entstehen können, welche allerdings myelopotent sind, aus denen also unter anderen Verhältnissen auch direkt myeloides Gewebe in seiner Gesamtheit hervorgehen könnte — aus adventitiellen oder vielleicht endothelialen Elementen der Gefäßwandungen. Aber wenn eine solche lokale Bildung wirklich erfolgte, was noch nicht einwandfrei erwiesen ist, so wäre doch der Unterschied gegenüber der gelegentlichen perivaskulären Bildung auch neutrophiler Zellen ein ganz gewaltiger, indem sich letztere nur im Verbande des lokal entstehenden Gesamtgewebes, erstere aber auch losgelöst von diesem Verbande ganz allein lokal zu bilden vermöchten.

Was für die Eosinophilen nur als unerwiesene Möglichkeit hingestellt werden kann, muß für die Mastzellen und die

*) Studien und Fragen zur Entzündungslehre. Jena bei G. Fischer, 1910
**) s. o.

Plasmazellen als erwiesene und völlig sichere Tatsache genommen werden. Beide Zellformen gleichen einander darin, daß wir über ihre Funktion beinahe nichts wissen, weiters darin, daß sie in den Blutbildungsgeweben selbst mit seltenen Ausnahmen (Leukaemie und leukaemieähnliche Prozesse) nur eine verschwindend geringe Rolle spielen, eine viel größere Rolle hingegen von vorneherein im Bindegewebe des Körpers unter normalen und insbesondere unter krankhaften Verhältnissen, speziell bei der chronisch produktiven Entzündung. Im weiteren aber müssen wir sie doch wieder voneinander trennen.

Die Mastzellen stellen doch wohl, trotz ganz neuestens erhobenen Widerspruches*), eine konstante Parenchymzelle des myeloiden Gewebes dar und ihr Entwicklungsgang und die Charaktere ihrer Granulationen, die ich ja früher wiederholt ausführlich auseinandersetzte, stellen sie an die Seite der neutrophilen und eosinophilen Zellen als echte Granulozyten. Daran können Pappenheim und Weidenreich nichts ändern. Von einer schleimigen Degeneration kann keine Rede sein, wie Schwenter-Trachsler**) überzeugend nachgewiesen hat, und von einer «muzinoiden» Degeneration zu sprechen, wie es Pappenheim seither tut, geht aus den von mir oben angeführten Gründen ebensowenig an. Wir müssen, wenn diese Argumente gegen die Echtheit der Granulation der Blutmastzellen wegfallen, auch an der Wesensgleichheit der Blut- und der Gewebsmastzellen festhalten, für die übrigens Maximow einen weiteren Beleg beigebracht hat, indem er angibt, den Übergang von ausgewanderten Mastleukozyten in verzweigte fixe Gewebsmastzellen beobachtet zu haben. Es sind also sowohl die aus den Blutbildungsorganen stammenden Mastleukozyten des Blutes als die lokal in den Geweben entstandenen Mastzellen als myeloide Elemente aufzufassen und die Ableitung der letzteren muß daher von Zellen ausgehen, welche die Befähigung zur Differenzierung in myeloidem Sinne besitzen. Daß solche Zellen allerorts im Organismus vorhanden und daß sie fast ausnahmslos an das Blutgefäßsystem gebunden sind, unterliegt heute keinem

*) Siehe Benacchio, Fol. haemat. Archiv Bd. XI, Heft 3, 1911 und Kardos, ebendort.

**) Monatshefte für prakt. Dermatologie Bd. 43 u. 47, 1906 u. 1908; Fol. haemat. Bd. III, Heft 9, 1906.

Zweifel mehr. Man ist sich nur noch nicht ganz einig darüber, welchen Gewebselementen diese Eigenschaft zugesprochen werden darf. Die meisten Autoren sprechen sich für die leukozytoiden Adventitiazellen Marchands aus, andere wollen direkt die Kapillarendothelien in diesem Sinne nach außen zu funktionieren lassen. Mögen nun diese oder jene es sein, in jedem Falle werden wir gezwungen sein, die lokal entstehenden Eosinophilen oder Mastzellen ebenso wie das perivaskulär entstehende myeloide Gesamtgewebe von diesen myelopotenten Elementen abzuleiten, welche sich für gewöhnlich in einem inaktiven Schlummerzustande befinden. Dafür spricht auch von vorneherein die Beobachtung, daß die Anhäufungen von Eosinophilen und Mastzellen, speziell der letzteren, sich immer streng an den Verlauf der Gefäße halten, was schon Ehrlich und Westphal ausdrücklich betonen. Sie von Lymphozyten in unserem Sinne abzuleiten, haben wir gar keinen Grund; wenn verschiedene Autoren das tun, so ist dies aus der viel weiteren Fassung des Begriffes Lymphozyt, in welchem dann einfach jede ungranulierte einkernige Zelle eingeschlossen wird, zu erklären.

Wir haben aber bei Besprechung der Entzündungslehre gesehen, daß auch die einkernigen und nicht spezifisch granulierten weißen Zellen des Blutes hiebei insgesamt eine Rolle spielen. Vorerst will ich betonen, daß alles dafür spricht, daß auch die großen einkernigen Leukozyten bei allen Formen der Entzündung aus den Gefäßen auswandern können und tatsächlich auswandern, daß sie in dem entzündlichen Medium gewisse morphologisch und tinktoriell hervortretende Veränderungen erleiden und sich der Hauptsache nach als Phagozyten in den Dienst des Organismus stellen, also gewissermaßen als Hilfstruppe der Granulozytenarmee, wie ich das Verhältnis schon oben umschrieb.

Eine noch größere Rolle spielen die Lymphozyten, die ebenfalls nach den übereinstimmenden Angaben aller Forscher sowohl während der akuten und eitrigen, als insbesondere während der weniger akuten, nicht eitrigen und der chronisch-produktiven Entzündung massenhaft die Blutgefäße verlassen und in die entzündlichen Produkte übergehen. Durchwanderungsbilder durch die Gefäße sind von allen Seiten beschrieben worden. Ob sie dort, speziell in den flüssigen Exsudaten, noch eine Kampfstellung einnehmen, ist ungewiß, aber immerhin möglich und

wahrscheinlich, da sie ja vielfach eine Ausgestaltung ihres Protoplasmas speziell zu Plasmazellen erfahren. Vollkommen sicher ist aber ihre Rolle im Sinne der Teilnahme an der Gewebsneubildung bei der produktiven Entzündung, bei der Schwielen- und Narbenbildung.

Aber da kommen wir wieder in Berührung mit der schwierigsten und meistumstrittenen Frage der ganzen Entzündungslehre. Nach der Auffassung aller maßgebenden Forscher liefert das lokale Bindegewebe am Herde der Entzündung ebenfalls einkernige Elemente verschiedener Größe, welche von den beiden Formen der aus dem Gefäßsystem ausgewanderten ungranulierten weißen Blutzellen morphologisch und funktionell nicht zu trennen sind. Und so wird die Frage der Stellung des lockeren Bindegewebes zu der Bildung von Zellen, welche unter normalen Verhältnissen als Elemente des myeloiden und des lymphatischen Systemes im Blute kreisen, im weitesten Umfange aufgerollt. Die Hauptschwierigkeit liegt darin, daß wir auf der einen Seite zwei ungranulierte Zellformen des Blutes in Betracht zu ziehen haben, welche sicher in keinerlei unmittelbarer Verbindung miteinander stehen, und daß auf der anderen Seite ebenfalls Elemente beiderlei Art lokal gebildet werden können, ohne daß eine Klarheit in die Frage gebracht wäre, ob sie hier den gleichen oder aber verschiedenen Stammzellen ihre Entstehung verdanken.

Da eine so weitgehende Spezifizierung in den bisher vorliegenden Untersuchungen nicht durchgeführt erscheint, zum größten Teile deshalb, weil die betreffenden Forscher von vornehercin auf unitarischem Standpunkte stehen und demgemäß dieser Frage keine besondere Bedeutung beilegen, müssen wir trachten, ihr auf Grund des vorliegenden unvollständigen Tatsachenmateriales spekulativ an den Leib zu rücken.

Sie erinnern sich aus der Entwicklungsgeschichte der Blutbildungsorgane daran, daß den gemeinsamen Ausgangspunkt des ganzen Systemes mit Einschluß der zugehörigen Gefäße das embryonale Mesenchym darstellt, und daß sich aus einer ursprünglich vollkommen einheitlichen, aber in den verschiedensten Richtungen differenzierungsfähigen gemeinsamen Zellart sowohl die Elemente des myeloiden wie auf der anderen Seite und anscheinend unter anderen Bedingungen jene des lymphatischen Systems und außerdem die beiden Gefäßsysteme entwickeln. Die Differenzierung in den beiden Blutbildungssystemen

ist eine verschiedene und bleibt in diesen Organen unter allen Umständen konstant; ein Umschlag in den Entwicklungstypus des anderen Systems findet seitens der Zellen keines der beiden Systeme jemals statt, auch nicht unter den schwerst pathologischen Verhältnissen, auch nicht bei der atypischesten Wucherung; es nähern sich höchstens bei Mangelhaftwerden der Differenzierung die Produkte der Wucherung beider Systeme einander stark an, sie lassen aber noch immer ihre bestimmte Differenzierungsrichtung erkennen. Sichergestellt ist der innige Zusammenhang des myeloiden Zellbildungssystemes mit den primitiven Elementen der Blutgefäßwandungen und es unterliegt keinem Zweifel, daß jede Neubildung von myeloidem Gewebe in späterer Zeit sowohl innerhalb als außerhalb des Knochenmarkes von den Elementen der Blutgefäßwandung ausgeht, seien es nun Endothelien bezw. Blutgefäßwandzellen, welchen die Differenzierungsfähigkeit im Sinne der myeloiden Zellbildung erhalten geblieben ist, seien es leukozytoide, adventitiell den Gefäßen angelagerte Zellen, in denen die myeloide Entwicklungspotenz gewissermaßen schlummert. Wenn das letztere der Fall ist, was die meisten Autoren annehmen, so haben wir also in den leukozytoiden Adventitiazellen Marchands myelopotente Elemente zu erblicken, und ihnen haben wir dann die pathologische perivaskuläre Bildung myeloiden Gewebes ebenso zuzusprechen wie die Bildung einzelner etwa lokal sich bildender leukozytärer Elemente der myeloiden Zellreihe. In ihnen hätten wir also dann die Ausgangszellen für die lokale Bildung von Eosinophilen (die noch unerwiesen ist), von sogenannten histiogenen oder Gewebsmastzellen und schließlich auch von lokal entstehenden großen einkernigen Leukozyten zu suchen. Warum einmal das gesamte Gewebe, einmal nur eine bestimmte Zellart aus diesen myelopotenten Schlummerzellen hervorgeht, das ist eine noch ungelöste biologische Frage. Genau dasselbe würde von Gefäßendothelien, bezw. Gefäßwandzellen gelten, wenn sich herausstellen sollte, daß sie und nicht die Adventitiazellen eben jene schlummernde Myelopotenz in sich tragen.

Sehen wir also in den Adventitiazellen gewissermaßen verkleidete Angehörige des myeloiden Systems, so dürfen wir aus ihnen nicht zugleich auch Lymphozyten entstehen lassen. Nun entstehen aber histiogene Lymphozyten anerkanntermaßen an den gleichen Stellen wie etwa histiogene Mastzellen, auch in

der unmittelbaren Umgebung der Gefäße, und es kann vorläufig niemand beweisen, daß sie nicht von den Adventitiazellen abstammen. Wollen wir daraufhin also ohneweiters annehmen, daß die adventitiellen Klasmatozyten auch die Ursprungszellen der Gewebslymphozyten und ihrer weiteren Abkömmlinge darstellen, so müssen wir sie anders deuten, als es bisher im Anschlusse an Marchand und Naegeli regelmäßig geschehen ist. Dann müssen wir sie aus der unmittelbaren Zugehörigkeit zum Bildungssysteme des Blutgefäßstammes ablösen und dem noch in keiner Weise einer bestimmten Differenzierungsrichtung angehörigen ursprünglichen Mesenchym zuweisen, sie also als vollständig indifferent gebliebene, nach allen Richtungen hin gleich differenzierungsfähige, ursprünglich embryonale Mesenchymzellen betrachten. Das ist möglich, und Maximow macht diese Annahme tatsächlich in aller Form. Zweifellos ist sie sehr bequem und läßt spielend alle Vorgänge bei der lokalen Entzündung erklären.

Ist es aber notwendig, diese Annahme zu machen? Ich glaube nicht. Wenn wir sie nicht machen, so müssen wir nach einer von den Adventitiazellen verschiedenen Stammzelle für die histiogenen Lymphozyten suchen. Die Möglichkeit einer solchen ist in zweierlei Richtung gegeben. Einmal hat Ribbert darauf hingewiesen, daß sich beinahe allüberall einzelne Lymphzellen und an sehr vielen Orten auch ruhende Lymphzellenhäufchen perivaskulär im lockeren Bindegewebe vorfinden; durch Proliferation dieser präexistenten, überall vorfindlichen Elemente könnte natürlich ebenfalls ohne jeden Zwang die lokale Entstehung von Lymphozyten bei allen nur möglichen Anlässen erklärt werden. Aber Maximow läßt diese Lymphzellenherde nicht als erwiesen gelten, er hält sie für hypothetisch. Auch dann gibt es noch einen Weg. Sie werden sich vielleicht erinnern, daß Schridde und ich im Jahre 1908 von ganz verschiedenen Gesichtspunkten ausgehend zu der gleichen, allerdings auch noch hypothetischen Annahme gelangten, daß vielleicht die Zellen des lymphadenoiden Gewebes zu den Wandzellen der Lymphgefäße in dem gleichen Verhältnis der Zusammengehörigkeit und Abhängigkeit stehen, wie die Elemente des myeloiden Gewebes zu den Wandzellen des Blutgefäßsystemes, umsomehr, als sich die ersten Anlagen des lymphadenoiden Systems in unmittelbarem Anschlusse an die Bildung der ersten Lymphgefäße entwickeln. Es konnten

hiernach die Wandzellen der Lymphspalten, die ja auch im Organismus überall gegenwärtig sind und sich in ihrem Verlaufe zumeist strenge an die Blutgefäße anschmiegen, die Quelle der lokalen, histiogenen Lymphozytenbildung darstellen. Gerade der Umstand, daß die Lymphgefäße so durchwegs die untrennbaren Begleiter der Blutgefäße sind, würde auch die perivaskuläre Lokalisation der Gewebslymphozytenherde vollständig genügend erklären.

So steht meines Erachtens heute die Frage. Eine objektive Entscheidung ist noch nicht gefallen. Aber wenn ich einen Gemeinplatz an einem vielleicht doch passenden Orte anwenden darf, so möchte ich es wagen, die Meinung auszusprechen, daß die Wahrheit wahrscheinlich in der Mitte zwischen den beiden extremen, einander bekämpfenden Richtungen des Unitarismus und Dualismus gelegen sein wird. Ein extremer Dualist war ich niemals, insoferne, als ich immer einen gemeinsamen Ausgangspunkt der Zellentwicklung beider Blutbildungssysteme annahm; und ein extremer Unitarier war ich nie und werde ich wohl niemals sein, und ich glaube sogar, es kann das heute kein unbefangen denkender und arbeitender Forscher mehr sein, denn die Spezifität der einmal differenzierten Elemente beider Systeme erscheint mir als eine erwiesene Tatsache. Der «überbrückte Dualismus», wie Pappenheim sagt, in irgend einer seiner mehrfachen Varianten wird wohl schließlich zu Recht bestehen und das Feld behaupten.

Vielleicht bilden eines der wichtigsten Argumente für den überbrückten Dualismus die Plasmazellen. Alle Histologen stimmen darin überein, daß diese Zellen in den Geweben von den Lymphozyten abzuleiten seien, von morphologisch reifen sowohl als von unreifen. Aber vollkommen identische Plasmazellen, meine Reizungsformen, kreisen auch im Blute, kommen im lymphadenoiden und im myeloiden Gewebe vor, und ich habe alle zwingenden Beweise dafür, speziell aus der Pathologie myeloblastisch - myeloider Leukaemien, daß sie auch aus Myeloblasten und selbst deren Alterungsformen hervorgehen können; ich bin weiterhin nicht imstande, lymphozytäre und myeloblastische Plasmazellen voneinander morphologisch sicher und durchgängig zu trennen. Nach den neuesten Forschungen von Erich Meyer und seinen Mitarbeitern sowie von anderen Autoren kann auch das von Schridde als spezifisch für Lymphozyten und ihre Abkömmlinge herangezogene

Kriterium der Altmann-Schridde'schen Granulationen nicht mehr als ausschlaggebend, weil eben nicht spezifisch, anerkannt werden. In der Plasmazellreaktion würden wir also eine gemeinsame Fähigkeit und Eigenschaft aller nicht oder noch nicht granulär differenzierten Elemente beider Blutbildungssysteme zu sehen haben. Neuestens gibt das auch Pappenheim*) zu, der früher die ausschließlich lymphadenoide Abstammung der Plasmazellen lebhaftest vertreten hatte.

Noch sind alle diese Fragen nicht einwandfrei gelöst und nicht objektiv spruchreif. Aber die Läuterung der Anschauungen ist soweit vorgeschritten, daß wir die Hoffnung aussprechen dürfen, nachdem die Fragestellung einmal klar präzisiert ist, daß die endgültige Aufklärung mit einwandfreien histologischen Methoden, durch Untersuchung lebenswarmen Materiales mit geeigneten Verfahren, durch welche die Zellteilungsvorgänge und die spezifische Protoplasmadifferenzierung in gleich tadelloser Weise zur Darstellung gebracht werden, nicht mehr allzu lange wird auf sich warten lassen.

Gegenüber diesen grundlegenden Fragen erscheint die Feststellung, wieviel von den ungranulierten Zellelementen der verschiedenen Entzündungsprodukte auf Auswanderung aus der Blutbahn und wieviel auf Entstehung an Ort und Stelle aus den fixen Elementen der Bindesubstanzen zurückzuführen ist, als eine Frage von zwar nicht geringer, aber doch von sekundärer Bedeutung. Auch diese Frage ist übrigens der Lösung nahe, denn es erscheint zweifellos, daß die in den Frühstadien der Entzündung vorfindlichen ungranulierten Elemente durchwegs oder doch fast ausschließlich aus der Blutbahn ausgewandert sind, während die lokale Entstehung nur für die gewebsbildenden Zellen der späteren Entzündungsstadien von allen Seiten ernstlich in Betracht gezogen wird.

Damit hätte ich den zweiten, entwicklungsgeschichtlichen und allgemein funktionell-biologischen Teil unserer Vorlesungen abgeschlossen und der nächste Vortrag soll uns bereits in das Gebiet der speziellen Klinik (Physiologie und Pathologie) des Blutes und der Blutbildungsorgane führen.

---

*) Siehe: Fol. haemat. Refer. Bd. XI, Heft 2, 1911 (S. 170 uff.)

23. Vorlesung.

(Das Blut unter physiologischen Verhältnissen. — Einfluß des Lebensalters, der Ernährung, der Vorkommnisse des täglichen Lebens auf das Blutbild.)

Wir haben nunmehr, meine Herren, die haematologische Untersuchungsmethodik, die normale und pathologische Morphologie des Blutes, die Blutbildung und die Blutbildungsorgane sowie die Biologie und funktionelle Betätigung der einzelnen zelligen Elemente des Blutes wohl zur Genüge durchgesprochen. Trotzdem wage ich es nicht, unmittelbar zur Pathologie des Blutes und der Blutbildungsorgane überzugehen, sondern halte es für eine unbedingte Notwendigkeit, noch einmal mit Ihnen das Verhalten des Blutes als Ganzen unter physiologischen Verhältnissen im Zusammenhange zu erörtern. Denn nur auf der Grundlage durchaus klarer Vorstellungen von den physiologischen Befunden, von ihren Grenzen und Schwankungen ist es möglich, sich ein Verständnis der pathologischen Vorgänge aufzubauen. Manches von dem, was in den bisherigen Vorlesungen bereits an verschiedenen Stellen getrennt zur Sprache kam, wird jetzt in anderem Zusammenhange wiederholt und von anderen Gesichtspunkten aus beleuchtet werden müssen. Lassen Sie sich die Wiederholungen nicht verdrießen, denn ich halte es für unmöglich, daß sich ein Nicht-Fachmann das für ein klares Bild erforderliche Material ohne Mühe und vollständig aus den so verschiedenartigen Verbindungen, in denen es früher vorgetragen wurde, selbst zusammenstelle.

Wir haben uns jetzt nicht mehr mit der einzelnen Zelle als solcher, nicht mehr mit dem einzelnen Bestandteil des

Plasmas zu befassen, sondern wir sollen bestrebt sein, an der Hand der bisher gewonnenen Kenntnisse von der Art, dem Wesen, den funktionellen Fähigkeiten der einzelnen Bestandteile uns ein Bild zu machen von den gegenseitigen Beziehungen dieser Elemente zu einander und von ihrem Zusammenwirken zur Erfüllung der dem Blute im Haushalte des Organismus zugewiesenen physiologischen Aufgaben unter normalen und krankhaften Bedingungen. Wir können aber die krankhaften Vorgänge nur richtig beurteilen, wenn wir die normalen in allen ihren Grenzen und Zusammenhängen gründlich kennen gelernt haben.

Das vielgebrauchte Wort, das Blut stelle ein Gewebe mit flüssiger Interzellularsubstanz dar, ist wohl nur für das Blut der allerersten embryonalen Entwicklungszeit in vollem Sinne berechtigt; da kann man sogar von einem Organ sprechen. Ein Organ ist ein kleiner Organismus für sich; es hat nicht nur eine bestimmte Funktion im Dienste der höheren Einheit des Gesamtorganismus zu versehen, sondern auch die Aufgabe, sich selbst in einem funktionstüchtigen Zustande zu erhalten und immer wieder zu erneuern. In diesem Sinne ist in späterer Zeit das kreisende Blut keine selbständige Einheit mehr, sondern es stellt nur den im Interesse des Gesamtorganismus funktionsübenden Teil des Organes dar, während der organerhaltende und -erneuende Teil in den blutbereitenden Geweben zu suchen ist, die man jedes für sich wieder zu Unrecht als Organ zu bezeichnen pflegt. Blut und Blutbildungsorgane stellen also, sobald die letzteren einmal entwickelt sind, in jedem Sinne eine untrennbare Gewebseinheit dar und bilden zusammen erst ein wirkliches Organ. Wenn wir also in Zukunft von Blutkrankheiten sprechen, so ist unter Blut immer das Gesamtorgan, also mit Einschluß der Blutbildungsstätten zu verstehen. Erkrankungen des kreisenden Blutes allein gibt es nicht, viel eher schon Erkrankungen der blutbereitenden Gewebe, welche ohne eine wesentliche Schädigung des funktionierenden peripheren Organgebietes ablaufen können. Immer aber haben wir sowohl bei der Physiologie als bei der Pathologie an der Einheitlichkeit und Untrennbarkeit der beiden Teile des Organes «Blut» festzuhalten, wenn wir nicht falschen Vorstellungen die Bahn freigeben wollen.

Das ist der streng theoretische Standpunkt. Klinisch allerdings verschieben sich die Verhältnisse einigermaßen, weil

in sehr vielen Fällen das kreisende Blut allein das Material für die Beurteilung des Gesamtorganes liefert und weil wir dann nur aus ihm in Verbindung mit pathologisch-anotomischen Erfahrungen Schlüsse ziehen können auf die gleichzeitigen Geschehnisse in den zentralen Blutbildungsstätten. Vor allem ist es so bezüglich der physiologischen Befunde. Wenn wir also im folgenden zunächst nur vom peripheren, kreisenden Blute sprechen werden, so ist dies lediglich in diesen Verhältnissen begründet.

Die Aufgaben des Blutes im Haushalte des Organismus sind mannigfacher Art, und die Erfüllung geradezu jeder für sich ist eine Lebensbedingung. Für diese Aufgaben stehen die drei Hauptbestandteile des Blutes zur Verfügung: die roten Blutkörperchen der Hauptsache nach wohl für den Gaswechsel, das Plasma für die Vermittelung des übrigen Stoffwechsels und die Leukozyten unter Mitwirkung gewisser Bestandteile des Plasmas für den Wachtdienst im Organismus und für den Schutz gegen organisierte und unorganisierte, körpereigene und körperfremde Schädlinge. Das soll nur eine ganz rohe Andeutung der Arbeitsteilung sein, welche auch hier wie überall in der Natur in großen Zügen durchgeführt ist. Es soll aber damit ja nicht eine strenge funktionelle Sonderung der einzelnen Bestandteile des Blutgewebes supponiert werden, die gewiß nicht besteht, da ohne Zweifel eine unablässige Wechselwirkung der einzelnen Bestandteile aufeinander und ein Ineinandergreifen ihrer Wirkungssphären statthat. — Ich muß aber jetzt gleich hervorheben, daß ein heute bereits außerordentlich umfangreicher Teil der Blutforschung in den Kreis unserer Betrachtungen nicht einbezogen werden soll und kann: die theoretische Serologie, die Lehre von der Immunität und ihre praktischen Konsequenzen. Das ist heute bereits längst ein Forschungs- und Wissensgebiet für sich, das mit den uns im folgenden beschäftigenden Problemen nur in losem Zusammenhange steht und seinen eigenen, mitten im Fachgetriebe stehenden Lehrer braucht. Unser Arbeitsgebiet ist die zelluläre Haematologie, und wir werden mit relativ kleinen Einschaltungen aus der Serologie für die Klinik der Blutkrankheiten das Auslangen finden.

Gehen wir also jetzt unmittelbar an unsere erste scharfumgrenzte Aufgabe, welche lautet: Wie verhält sich das Blut unter physiologischen Verhältnissen?

Entsprechend dem unendlichen Wechsel der Individualitäten und der äußeren Umstände, welche alle Lebensäußerungen zu beeinflussen vermögen und tatsächlich beherrschen, wird naturgemäß auch das Blut in seiner physiologischen Zusammensetzung nicht etwas durchaus Gleichmäßiges sein können. E i n u n t e r a l l e n U m s t ä n d e n g l e i c h e s N o r m a l b l u t m i t f i x e n a b s o l u t e n W e r t e n g i b t e s n i c h t. Wohl aber muß es ungefähre Grenzen für die physiologischen Schwankungen geben, welche wenigstens für bestimmte Lebensphasen gelten. Man darf sich aber diese Grenzen ja nicht zu enge gesteckt vorstellen. Ein Befund, eine Zahl, die in dem einen Falle unter bestimmten Umständen als durchaus physiologisch gelten darf, kann in einem anderen Falle, ganz leicht sogar auch bei dem gleichen Menschen unter anderen Verhältnissen ebenso zweifellos bereits krankhaften Charakter tragen.

Nehmen Sie es mir nicht für übel, meine Herren, daß ich ihnen diese Selbstverständlichkeiten mit einem Nachdrucke in Erinnerung bringe, als wären sie eine neue Erkenntnis. Aber wenn man alle Tage hört und sieht, wie Lernende und leider auch Lehrende mit aller Macht nach einem starren Schema streben, in das sie alles Lebende gleich toten Objekten zum Zwecke bequemer Handhabung einschachteln möchten, dann ist es einem eine wahre Erlösung, wieder einmal klar und deutlich sagen zu können, daß es eine solche Normal-Gliederpuppe im Leben nicht gibt. Und gerade vom didaktischen Standpunkte aus, meine ich, kann man die innerhalb ziemlich weiter Grenzen spielende Veränderlichkeit physiologischer Befunde nicht oft genug betonen und wieder betonen.

Maßgebenden Einfluß auf die Gestaltung des physiologischen Blutbildes hat zunächst das Individuum als solches: vielleicht ein wenig schon seine Rasse, jedenfalls aber sein Alter, sein Geschlecht, seine Konstitution. Dann äußere Umstände: die Lage, insbesondere die Höhenlage seines Aufenthaltsortes, die verschiedenen thermischen und äußeren mechanischen Reize, welche im Alltagsleben auf jedermann einwirken können, Arbeit und Ruhe, Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme und -Abfuhr, der Gesamt-Ernährungszustand und manche geschlechtlichen Funktionen.

[illegible]

Trotz aller Abneigung muß ich aber doch der Besprechung dieser einzelnen Einflüsse und der durch sie etwa hervorzu-

bringenden Abweichungen vom Durchschnittsbilde des Blutes eben ein solches Ideal-Durchschnittsbild als Ausgangspunkt voranstellen. Nehmen wir also als derartiges Testobjekt einen erwachsenen gesunden Menschen mittleren Alters, der in einer Höhe von nicht wesentlich mehr als 200 *m* über dem Meere wohnt und sich in behaglicher Ruhe befindet, etwa vormittags vor der Hauptmahlzeit.

a) Erythrozyten und Hb.

Ein solcher Mustermensch dürfte uns bei der klinischen Untersuchung des Blutes etwa den folgenden Befund geben: Zahl der Erythrozyten im mm^3 des kreisenden Blutes (Kapillarblut) um fünf Millionen schwankend. Ist es eine Frau, so wird die gefundene Zahl diesen Mittelwert nicht immer ganz erreichen, aber sie wird ihm jedenfalls näher stehen als dem allgemein angegebenen Mindestwert von 4½ Millionen; auch Überschreitung des Mittelwertes ist durchaus nicht selten. Ist es ein Mann, so werden fünf Millionen als Mindestwert zu betrachten sein, die wirkliche Zahl wird etwas höher stehen, bis zu 5½ Millionen hinauf. Der Erythrozytenzahl entsprechend wird sich der Haemoglobingehalt erweisen. Wir dürfen an dem früher aufgestellten Grundsatze festhalten, daß bei gesundem Zustande nicht die absoluten Werte von Erythrozyten und Haemoglobin konstant sind, wohl aber annähernd ihr gegenseitiges Verhältnis. Dementsprechend werden wir an einem genau korrigierten Sahli-Apparate *) je nach der vorhandenen Erythrozytenzahl einen Wert von allermindestens 90, gewöhnlich aber von 100 bis 110 ablesen können. Da Fleischl-Miescher bei sachgemäßer Verwendung und Benützung der 15 *mm* hohen Kammer fast genau mit einem gut korrigierten Sahli übereinstimmende Werte liefert, so werden die Werte (man wird natürlich bis 1 : 400 verdünnen und die abgelesene Zahl mit 2 multiplizieren) ebenfalls zwischen 95 und 110 % schwanken, je nach der Erythrozytenzahl. Berechnet man nach den dem Apparate beigegebenen Tabellen den absoluten Haemoglobingehalt in Gewichtsprozenten, so wird man auf 16 Gewichtsprozente als den dem Skalenteile 100 entsprechenden Wert kommen. Allerdings werden von den meisten Chemikern als normaler absoluter Haemoglobinwert 14 Gewichtsprozent angegeben; der Tabelle von Fleischl-Miescher liegt aber eine etwas andere Eisenbewertung des Haemoglobins zugrunde,

*) s. o.

b) Blutplättchen.

daher der Unterschied bei der Umrechnung. — Die Zahl der Blutplättchen wird etwa 100.000—150.000 betragen, so daß auf je 20 Erythrozyten ein Plättchen kommt.

c) Leukozyten und ihre einzelnen Arten.

Die Leukozytenzahl wird schwanken zwischen 5000 und höchstens 10.000, zumeist aber in der Nähe von 6000 stehen. Und unter den Leukozyten werden sein: Polymorphkernige Neutrophile 55—65 % der Gesamtzahl, im Mittel etwa 60 %; absolut etwa 3000—5000 im *mm*³, im Mittel 3500 bis 4000. Polymorphkernige Eosinophile 1—3 %, im Mittel etwa 2 %, absolut etwa 100—300, zumeist zwischen 100 und 200 im *mm*³. Mastzellen etwa ½ %, absolut also 25—50 im *mm*³. Große einkernige Leukozyten 4—8 %, absolut schwankend zwischen 300 und 800, zumeist 400—500 im *mm*³; endlich Lymphozyten 20—30 %, zumeist um 25 %, absolut etwa 1500—3000, meistens aber 2000 bis 2500 im *mm*³.

Alle diese Zellformen werden die als normal beschriebenen Charaktere aufweisen, andere Zellformen werden fehlen, es könnte denn höchstens ausnahmsweise einmal gelingen, eine Plasmazelle (Reizungsform) nachzuweisen.

Bei aufmerksamer Musterung der besonders für die Leukozytenwerte gegebenen Zahlen wird Ihnen zweierlei auffallen: 1.) der große Spielraum, den ich sowohl bezüglich der absoluten Gesamt- und Einzelwerte als auch bezüglich der prozentischen Verhältniswerte der einzelnen Zellarten offen lasse; und 2.) die Inkongruenz zwischen den niedrigsten und höchsten Werten bei Nebeneinanderstellung der angegebenen absoluten und prozentischen Werte der verschiedenen Leukozytenarten. Beides hat seine zwingende Berechtigung und soll gleich aufgeklärt werden.

Die Gesamtleukozytenzahl ist auch bei ganz normalen Menschen unter den schon oben angeführten einschränkenden Bedingungen noch großen Schwankungen ausgesetzt, sowohl vermöge der Individualität, als durch die verschiedenartigen Einflüsse des äußeren Lebens. Ich komme später ja noch im einzelnen auf diese Dinge zurück, möchte aber doch hier vorwegnehmen, daß bei nervös-empfindlichen Menschen, mit denen wir ja heute unter allen Verhältnissen zu rechnen haben, die Veränderlichkeit des Leukozytenbildes durch geringe äußere Einflüsse eine ganz bedeutende ist, offenbar wegen erhöhter

Ansprruchsfähigkeit des ganzen Systemes. Ich habe ja allerdings die Grenzen so weit gesteckt, daß im allgemeinen die meisten Schwankungen durch den Einfluß des täglichen Lebens innerhalb der angegebenen Werte Platz finden, aber trotzdem wird hie und da auch noch eine Überschreitung dieser weiten Grenzen vorkommen können, ohne daß sie gleich eine pathologische Bedeutung haben müßte. Ich muß daher ganz eindringlich davor warnen, einen Einzelbefund, der irgendwie nach oben oder nach unten über die Grenzwerte hinausgeht, gleich als pathologisch deuten zu wollen. Überzeugen Sie sich in jedem Falle erst durch eine zweite, eventuell durch eine dritte Untersuchung, die Sie unter Vermeidung jener Verhältnisse ausführen, welche möglicherweise zur Hervorbringung des ersterhobenen Befundes beigetragen haben konnten, ob der Befund wirklich konstant ist, ehe Sie an eine Deutung gehen. Ich meine da insbesondere bloße Abweichungen bezüglich der absoluten und relativen Zahlenverhältnisse ohne pathologische Befunde in der Morphologie.

Wenn ich bei einer nicht abnorm großen Körperleistung und bei Ausschluß einer reichlichen Mahlzeit als oberen Grenzwert der Leukozytenzahl 10.000 angab, so habe ich dabei insbesondere schon auf die nervösen Reaktionen, namentlich bei Frauen, Rücksicht genommen. Außer bei besonders empfindlichen Menschen steigt die Leukozytenzahl unter jenen Verhältnissen wohl kaum je wesentlich über 7000 hinauf, und jeder etwa 8000 überschreitende Wert muß unter diesen Umständen zu einer genauen morphologischen Beobachtung herausfordern, um zu sehen, ob er nicht doch bereits eine krankhafte Bedeutung hat. Der untere Grenzwert von 5000 aber ist keineswegs ein abnorm niedriger; die meisten Menschen haben frühmorgens nüchtern nach ruhig durchschlafener Nacht nicht wesentlich mehr. Die häufigsten Werte aber werden, wenn man die Menschen zur Untersuchung nicht gerade im Bett aufstöbert, zwischen 6000 und 7000 liegen.

Was nun die Inkongruenz der absoluten Zahlenwerte der einzelnen Leukozytenarten mit den ihnen zugeschriebenen prozentischen Grenzwerten betrifft, so ist sie dadurch zu erklären, daß regelmäßig bei niedriger Gesamtleukozytenzahl auch der Wert der Granulozyten, im wesentlichen also der Neutrophilen, ein besonders niedriger ist; die niedrige Gesamtzahl ist also durch eine niedrige absolute Zahl der Neutrophilen

bedingt, während die übrigen Elemente, insbesondere der Gegenpart der Neutrophilen, die Lymphozyten, in etwa normaler absoluter Zahl vertreten sind. Deshalb sehen wir bei niedrigen Gesamtleukozytenzahlen bei normalen Menschen vor allem einen Tiefstand des absoluten und des relativen Wertes der Neutrophilen und einen Hochstand des relativen Lymphozytenwertes bei normaler absoluter Zahl derselben. Die Lymphozyten sind überhaupt beim normalen Menschen das am wenigsten veränderliche leukozytäre Element. Erschrecken Sie also nicht, wenn Sie bei einem Menschen, den Sie für gesund zu halten alles Recht haben, einmal frühmorgens bei knapp 6000 Leukozyten etwa 35 oder gar 40% Lymphozyten zählen. Rechnen Sie immer sogleich den absoluten Wert aus; Sie werden dann finden, daß immer erst 2100 bis 2400 Lymphozyten im *mm*³ vorhanden und daß das durchaus keine abnorm hohen Zahlen sind. Der Betreffende hat eben (wahrscheinlich momentan, weil er bei voller Ruhe keinen größeren Bedarf hat) nur wenig Neutrophile im Kreislauf und davon allein kommt der hohe Lymphozytenwert. Seien Sie also, meine Herren, bei der diagnostischen Beurteilung der Leukozytenwerte und insbesondere der prozentuellen Werte der einzelnen Leukozytenarten immer im höchsten Grade vorsichtig und bescheiden; und versäumen Sie es nie, wenn eine auffällige Verhältniszahl herauskommt, ihr gleich die absolute Zahl, die ja in einem Augenblicke berechnet ist, entgegenzuhalten: nur so können Sie halbwegs sicher große Irrtümer vermeiden.

1) Werte bei der physikalisch-chemischen Untersuchung.

Obwohl Sie nun praktisch bei einem gesunden Menschen kaum in die Lage kommen werden, als Arzt auch eine physikalisch-chemische Untersuchung des Blutes durchzuführen, will ich als theoretische Ergänzung zu den früher angeführten Normalwerten der zelligen Elemente und des Haemoglobins doch auch noch die folgenden normalen Mittelwerte anführen. Ein solches normales Durchschnittsblut der bisher gekennzeichneten Art würde aufweisen: ein spezifisches Gewicht von 1055–1065, je nach Haemoglobingehalt und Erythrozytenzahl, und die Dichte des Serums allein würde hiebei 1028–1030 betragen. Der Trockenrückstand des Gesamtblutes würde 21–22.5%, jedenfalls aber über 20% ausmachen, jener des Serums 10–10.5%. Der Gefrierpunkt des Serums betrüge −0.56° C. Der Eiweißgehalt des Gesamtblutes wäre rund 20 Gewichtsprozente.

jener des Serums allein etwa 7½%. Auf weitere Mitteilungen über Ergebnisse physikalischer und chemischer Untersuchungen verzichte ich einstweilen; ich werde aber später bei Bedarf hie und da auf solche zu sprechen kommen.

Das Blut im Kindesalter.

Wenn wir nun der Reihe nach den Einfluß physiologischer Vorkommnisse auf die Zusammensetzung und das Verhalten des Blutes durchgehen wollen, so glaube ich, daß wir am besten beginnen mit dem Einflusse des Lebensalters. Hervorstechende Unterschiede gegenüber dem Blute des Erwachsenen zeigt vor allem das Blut des Neugeborenen und dann das Blut im Kindesalter überhaupt.

Es ist nichts natürlicher als das, und wir müssen als maßgebende Ursachen für die zu beobachtenden Unterschiede vor allem drei Hauptgründe geltend machen: 1.) das durchaus andere Verhalten der Blutbildungsorgane gegenüber dem Zustande beim Erwachsenen und die Notwendigkeit, der Entwicklung und dem Wachstume des Körpers entsprechend die Blutmasse immer wieder zu vergrößern; 2.) für den Neugeborenen den enormen Wechsel der Lebensbedingungen gegenüber dem Leben im Mutterleibe, welcher gewisse Anpassungserscheinungen hervorrufen wird, und endlich 3.) für das Kind überhaupt gegenüber dem Erwachsenen gleichfalls die Verschiedenheit der Lebens- und Ernährungsbedingungen.

Der erstangeführte Grund fällt besonders schwer ins Gewicht. Das ganze Blutbildungssystem des Neugeborenen steht der Periode der Entwicklung noch außerordentlich nahe und eigentlich ist diese noch gar nicht abgeschlossen. Hie und da finden sich, wie schon früher erwähnt, noch geringe Reste extramedullärer Blutbildung in der Leber; das Knochenmark selbst ist als lebhaft funktionierendes zellreiches rotes Mark noch über das ganze Knochensystem verbreitet, also relativ viel ausgedehnter als beim Erwachsenen. Dabei ist aber, wenigstens nach den Angaben Naegelis, die granuläre Differenzierung auch in den letzten Monaten des embryonalen Lebens noch mangelhaft, die ungranulierten lymphoiden Elemente, die Myeloblasten, spielen eine noch viel größere Rolle als im späteren

Leben. Ähnlich steht es mit dem lymphatischen Apparate: er ist in lebhaftester Entwicklung begriffen, ebenfalls relativ ausgedehnter als beim Erwachsenen und nimmt an Ausdehnung noch in den ersten Lebensjahren zu. Überall also ist lebhafteste Tätigkeit in den kaum dem Gären der Entwicklung entronnenen Blutbildungsstätten zu finden. Das kann nicht ohne Einfluß bleiben auf die Reaktion dieser Gewebssysteme gegenüber den auch im normalen Leben einwirkenden Reizen, und deren gibt es im Leben des Säuglings und des Kindes in den ersten Monaten und Jahren wahrlich genug.

Das Blut des Neugeborenen.

Der erste große Reiz, gewissermaßen ein Shok, ist die Geburt selbst: ein völliger Umsturz aller Lebensbedingungen. Dementsprechend weicht auch das Blutbild beim Neugeborenen nach den übereinstimmenden Mitteilungen aller Autoren, welche über diesbezügliche Untersuchungen verfügen, nicht nur von dem des erwachsenen Menschen, sondern auch von dem des Säuglings und Kindes in den späteren Lebenswochen und Jahren außerordentlich wesentlich in seiner Zusammensetzung ab.

1) Erythrozytenbefund.

Zunächst ist es eine allgemein hervorgehobene Tatsache, daß die Erythrozytenzahl des Neugeborenen innerhalb der ersten 3—4 Lebenstage weit über die spätere Normalzahl hinausgeht. Die meisten der gefundenen Zahlen bewegen sich zwischen 6 und 7.5 Millionen, manche übersteigen auch noch den letztgenannten Wert. Nur Takasu*) gibt an, bei japanischen Kindern häufig Werte unter 5 Millionen gefunden zu haben, und wenn er auch Höchstwerte bis zu 6.24 Millionen beobachtete, so beträgt seine Durchschnittszahl doch nur 4.738.000. Aber der Haemoglobingehalt steht bei seinen Untersuchungen mit den niedrigen Erythrozytenzahlen in einem bemerkenswerten Widerspruche. — Die Behauptung Vierecks**), daß neugeborene Knaben um etwa 400.000 Erythrozyten mehr aufweisen als Mädchen, ist wohl bei der außerordentlichen Größe der überhaupt beobachteten Schwankungen

*) Arch. f. Kinderheilkunde, Bd. 39. 1904.
**) Inaug.-Diss. Rostock 1902. Ref. Fol. haem. I. 1. 1904.

mit besonderer Vorsicht aufzunehmen. — Alle Beobachter stimmen darin überein, daß im Blute des Neugeborenen wesentlich mehr Erythrozyten enthalten sind als im Blute seiner Mutter, auch wenn diese völlig gesund war.

Für die Höhe der Erythrozytenzahl beim Neugeborenen scheint die Zeit der Abnabelung eine gewisse Rolle zu spielen, da sofort abgenabelte Kinder im allgemeinen niedrigere Werte aufweisen als später abgenabelte; der Unterschied beträgt im Durchschnitte etwa 1/4 bis 1/2 Million. Zur Erklärung nimmt Schiff[1]) an, daß durch die in den ersten Minuten des extrauterinen Lebens noch pulsierende Nabelschnur dem Neugeborenen ein gewisser Überschuß an Blut zugeführt wird, der sich in den ersten Lebenstagen eben durch die erhöhte Erythrozytenzahl zu erkennen gibt, währenddem der Überschuß an Plasma sehr bald aus den Gefäßen in die Gewebe diffundiert, welche bei den ziemlich starken Flüssigkeitsverlusten und der geringen Nahrungszufuhr der ersten Lebensstunden ihren Wasserbedarf auf diese Weise decken müssen. Die Erhöhung der Erythrozytenzahl ist aber keine dauernde, sondern sie hält im allgemeinen nur bis zum 4. Lebenstage an. Manche Beobachter fanden am 2. und 3. Lebenstage oder wenigstens an einem der beiden einen Anstieg der Erythrozytenzahl gegenüber dem 1. Tage, so Anna Perlin[2]), während Scipiades[3]) im Durchschnitt am 1. Tage die höchsten Zahlen vermerkt, am 2. Tage eine beträchtliche Abnahme und am 3. wieder eine geringfügige, wohl zufällige Zunahme. Es scheinen also Schwankungen vorzukommen, welche bei der vorher gegebenen Erklärung auch durchaus begreiflich sind. Jedenfalls nimmt vom 4. (nur nach Biffi und Galli[4]) erst vom 8.) Tage an die Erythrozytenzahl wieder beträchtlich ab und sinkt noch innerhalb der ersten 10 Tage auf Werte von 5—5½ bis allerhöchstens 6 Millionen herab. Ganz allein steht die Angabe von Perlin, welche ein Absinken erst vom 11. Tage an beobachtet hat. Offenbar müssen hiebei Erythrozyten in einer ungewöhnlich großen Zahl abgebaut werden, und zwar umso reichlicher, je höher ihr ursprünglicher Wert war, bis zu einem gewissen Grade also auch umso reichlicher, je später die

---

[1]) Jahrbuch f. Kinderheilkunde, Bd. 34, 1892.
[2]) Jahrbuch f. Kinderheilkunde, Bd. 58, 1903.
[3]) Arch. f. Gynaek. Bd. 70, 1903.
[4]) Fol. haem. IX. 1, 1910 (Rivista clin. pediatr. 1908).

Abnabelung stattfand. Es scheint mir höchst wahrscheinlich und natürlich, daß der Icterus neonatorum eine Folge dieses lebhaften Erythrozytenabbaues darstellt, und alle diesbezüglichen Beobachtungen der Kinderärzte finden durch eine solche Annahme ihre volle Erklärung; bestehen ja doch auch Mitteilungen des Inhaltes, daß gerade bei spät abgenabelten Kindern der Icterus am häufigsten und stärksten aufzutreten pflegt. Leider sind spezielle Untersuchungen von diesem Gesichtspunkte aus noch nicht systematisch durchgeführt worden.

Bei einem sehr großen Teile der Neugeborenen finden sich unmittelbar nach der Geburt auch vereinzelte kernhaltige Erythrozyten von normoblastischem Typus. Rieder[1]) und Carstanjen[2]) fanden sie sogar ausnahmslos am ersten Lebenstage, König[3]) bei 92% der normalen Neugeborenen; nur Grawitz allein gibt die niedrige Zahl von 20% an. Jedenfalls sind die Erythroblasten nach einigen wenigen Lebenstagen, zumeist schon nach 4—7 Tagen aus dem Blute verschwunden. Von manchen Autoren, so insbesondere von Rieder, wurden in den ersten Lebenstagen auch ungewöhnliche Größenunterschiede der Erythrozyten, Poikilozytose und Polychromasie, mitunter auch schattenhafte, äußerst haemoglobinarme Zellformen gefunden. König fand bei 4—5% der normalen Neugeborenen auch typische basophile Granulation.

2) Haemoglobingehalt, spez. Gewicht u. Trockenrückstand.

In gleicher Weise wie die Erythrozytenzahl ist auch der Haemoglobingehalt im Blute der Neugeborenen zumeist beträchtlich erhöht. Die Zahlenangaben hiefür sind spärlicher und — nach Maßgabe der hohen Werte, um die es sich handelt, und der Apparate, mit welchen sie gewonnen wurden, — gewiß zum großen Teile auch weniger verläßlich. Regelmäßig werden, mit oder ohne Zahlenbelege, Werte angegeben, welche die «Norm» oder «die normale Zahl von 100%» übersteigen. Schiff[4]) z. B. findet in den ersten 3 Lebenstagen Mittelwerte von 100—105% nach Fleischl: Rieder dagegen, der mit dem Apparate von Gowers arbeitete, findet für dieselbe Zeit 106—140%, im Mittel 127%: Perlin mit Fleischl-Miescher 118% am ersten Lebenstage, und am 3. Tage noch etwas mehr. Ähnlich lauten die Werte italienischer Autoren.

[1]) Leukozytose, 1892, Leipzig, F. C. Vogel.
[2]) Jahrbuch f. Kinderheilkunde, Bd. 52, 1900.
[3]) Fol. haem. Bd. IX. Heft 2. 1910 (Archiv)
[4]) Zeitschrift f. Heilkunde, Bd. XI. 1890

und selbst Takasu erhob bei seinen großenteils angeblich erythrozytenarmen Japanern in den ersten 4 Tagen einen mittleren Haemoglobinwert von 130%, bei einer niedrigsten Zahl von 103% und einer höchsten von 160%. Entsprechend der mangelhaften Genauigkeit der meisten Apparate (Fleischl-Miescher und gut nachgeeichter Sahli ausgenommen), wenn es sich um Bestimmung abnorm hoher Haemoglobinwerte handelt, wird man vielen der angeführten absoluten Zahlen nur geringere Bedeutung beimessen können; aber die Tatsache einer etwa der Steigerung der Erythrozytenzahlen entsprechenden Erhöhung des Haemoglobingehaltes im Blute des Neugeborenen ist unbezweifelbar. Vom 4. Tage an etwa sinkt der Haemoglobingehalt ungefähr in der gleichen Weise wie die Erythrozytenzahl ab.

Entsprechend der bedeutenden Erhöhung von Erythrozytenzahl und Haemoglobingehalt ist auch das spezifische Gewicht des Gesamtblutes im allgemeinen erhöht; die vorfindlichen Werte schwanken zwischen 1056 und 1080. In annähernd dem gleichen Maße sind auch die Trockenrückstandswerte gesteigert. Das Blutserum aber soll bei Neugeborenen nach den Angaben italienischer Autoren[1]) nicht unbedeutend mehr Wasser enthalten als das ohnehin schon während der Schwangerschaft etwas wasserreichere Serum der Mutter und soll auch spezifisch leichter sein. Ein gleiches fand Ubbel[2]) bei Rindern.

3) Leukozytenbefunde.

Ganz augenfällige Abweichungen von den normalen Durchschnittswerten weisen endlich die Leukozyten beim Neugeborenen auf, und zwar sowohl in der absoluten Höhe ihrer Gesamtzahl als in den Verhältniswerten ihrer einzelnen Arten. Von allen Seiten wird in gleicher Weise das Bestehen einer «Leukozytose der Neugeborenen» hervorgehoben.

a) absolute Zahl.

Die absoluten Zahlen schwanken allerdings beträchtlich. Hayem findet am ersten Lebenstage im Durchschnitt 16—18.000, Schiff 26—36.000, Rieder 15.500—27.400, im Durchschnitt 21.500, Scipiades im Gesamtdurchschnitt 19.300, Zangemeister und Meissl[3]) im Mittel 19.100, Arneth endlich Werte von 15.200—25.600, im Mittel 20.100. Auch Takasu bleibt mit seinen Japanern nicht zurück; er findet 13—28.000, im Durchschnitte 19.300.

---

[1]) Zitiert bei Heymann, Fol. haem. III. 1. 1906.
[2]) Inaug.-Diss. Giessen, 1901. zit. bei Heymann.
[3]) Münchn. med. Wochenschr. Nr. 16, 1903.

Fast alle Werte betragen mindestens das $2\frac{1}{2}$- bis dreifache der für den Erwachsenen als mittlere Normalzahl angesehenen Werte, und als Durchschnittswert dürfen wohl für den ersten Lebenstag 17—21.000 angesprochen werden. Schon vom zweiten, oder nach Perlin vom vierten Tage an aber beginnt im allgemeinen die Leukozytenzahl zu sinken und die Werte, welche Scipiades zwischen dem 3. und 10. Tage gefunden hat, schwanken um einen Durchschnitt von 9000 bis 10.000. Die meisten anderen Beobachter fanden etwas höhere Werte: Rieders Zahlen z. B. schwanken für den 3. bis 7. Tag zwischen 9100 und 18.800 und geben als Durchschnittswert 12.600; jene von Arneth betragen für den 3. bis 8. Tag 8400—21.400, im Mittel 11.200; ebenso fand Takasu zwischen dem 5. und 10. Tage als Durchschnittswert 14.700. Für diese Zeit dürfen wir sonach Werte von 9000—14.000 als physiologische Mittelwerte betrachten.

b) Verhältniswerte.

Sehr bemerkenswert erscheint nun weiters gleich für die ersten Lebenstage des Neugeborenen auch das gegenseitige Verhältnis der einzelnen Leukozytenarten, umsomehr, als es in direktem Gegensatze zu den sonst im Kindesalter zu erhebenden Befunden steht.

Rieder sowohl als Gundobin*) und Carstanjen stimmen darin überein, daß in den ersten 3 Lebenstagen die polymorphkernigen Neutrophilen weitaus über die Gesamtzahl aller übrigen Elemente überwiegen: Rieder findet 65—78%, Gundobin als Mittelwerte 63—70%, Carstanjen 66—73½% Neutrophile; ebenso Takasu im Durchschnitte 66.7% und auch die anderen vorliegenden Zahlen halten sich innerhalb der angeführten Grenzen. Dementsprechend sind die Lymphozyten zumeist nur mit 16—25% vertreten, die großen einkernigen Leukozyten sind bei Gundobin und Carstanjen immer reichlich, und zwar 8—12%. Die Eosinophilen zeigen beträchtliche individuelle Schwankungen, zumeist zwischen 2 und 4%, bei Takasu im Durchschnitte 3%. Angaben über Mastzellen fehlen. Vereinzelt und inkonstant werden von den meisten Beobachtern auch neutrophile Myelozyten am ersten oder in den ersten paar Lebenstagen beobachtet, später nicht mehr.

*) Jahrbuch f. Kinderheilkunde, Bd. 35. 1898.

Bei vorzeitig geborenen Kindern werden nach den vorliegenden Beobachtungen häufiger und zahlreicher unreife Zellelemente, vor allem Normoblasten und Myelozyten gefunden; die Zahlenwerte im ganzen scheinen nicht wesentlich von jenen der ausgetragenen Neugeborenen abzuweichen. Um Genaueres anzugeben, liegen zu wenig Einzelbeobachtungen vor.

Das Blut im Säuglings- und im späteren Kindesalter.

Die bisher beschriebenen Befunde des Neugeborenen dauern zum Teile nur während der ersten 3—4 Tage, zum Teile bis zum 8. oder 10. Tage an; aber im allgemeinen beginnt schon in der zweiten Hälfte der ersten Lebenswoche jener Umschwung, welcher die für den Säugling dann durch ziemlich lange Zeit fortbestehenden Verhältnisse herbeiführt.

Erythrozytenzahl und Haemoglobingehalt stehen jetzt beträchtlich tiefer; die erstere anfangs noch zwischen 5 und 5½ Millionen, später zwischen 4½ und 5½ Millionen individuell schwankend, der letztere regelmäßig unter 100%, zumeist zwischen 80 und 95%. Diesen Werten entsprechend sinkt auch die Blutdichte unter 1060, nach Karnitzki*) im Durchschnitte auf 1056. Die Leukozytenzahlen hingegen nehmen nicht weiter ab, zeigen sogar eher wieder die Tendenz zu leichtem Anstieg, sobald die Nahrungaufnahme eine ausreichende ist, und schwanken zwischen etwa 10.000 und 15.000 im Durchschnitte. Aber die Verhältniswerte der einzelnen Leukozytenarten ändern sich gewaltig. Während große einkernige Leukozyten und Eosinophile im allgemeinen unverändert bleiben, kehrt sich das Verhältnis zwischen polymorphkernigen Neutrophilen und Lymphozyten beinahe um. Gundobin bringt als Mittelzahlen für den Säugling 34.6% Neutrophile und 59% Lymphozyten, Karnitzki rund 29 und 58%. Carstanjen findet in den ersten 6 Monaten im Durchschnitte 34.5% Neutrophile und 50¾% Lymphozyten, und für das zweite Halbjahr des Lebens stellt sich nach seinen sorgfältigen Zählungen das Verhältnis auf 41% : 49%. Dabei finden sich aber sehr bedeutende Schwankungen, individuell sowohl als bei verschie-

*) Arch. f. Kinderheilkunde, Bd. 36, 1903.

denen Untersuchungen an demselben Kinde, welche 20, ja 30% ausmachen können. Konstant ist nur das bemerkenswerte Überwiegen der Lymphozyten über die Neutrophilen, insbesondere gegenüber den Verhältnissen im späteren Leben.

Mit dem Übergang des Kindes von der ausschließlichen Milchnahrung zur gemischten Kost, vielleicht auch unter dem Einflusse der nunmehrigen selbständigen Bewegung ändern sich die Verhältnisse vom zweiten Lebensjahre an wiederum merklich. Die Erythrozytenzahl bleibt wohl im wesentlichen gleich, ebenso der Haemoglobingehalt. Beide Werte werden höchstens etwas konstanter, und zwar in den höheren Lagen der bisherigen Breite; dementsprechend ist das spezifische Gewicht wieder im Durchschnitte 1060. Aber die Leukozytenzahl sinkt im Mittel etwas unter 10.000 herab und das prozentische Verhältnis der einzelnen Leukozytenarten fängt vom 2. oder 3. Lebensjahre an sich derart zu verschieben, daß es sich immer mehr den Verhältnissen beim Erwachsenen nähert. Carstanjen findet zwischen dem 2. und 3. Lebensjahre bereits mehr Neutrophile als Lymphozyten (48% : 38½%), und vom fünften Lebensjahre an, zu welcher Zeit die Gesamtleukozytenzahl kaum mehr über 8000 hinausgeht, sind auch die Verhältniswerte schon annähernd so wie beim Erwachsenen, indem sich im Durchschnitt etwa 55—60% Neutrophile und 25—30% Lymphozyten vorfinden. Auch Erythrozytenzahl und Haemoglobinwert erheben sich spätestens um diese Zeit zu den für den Erwachsenen als normal geltenden Werten. Wir dürfen also im allgemeinen sagen, daß vom 5. bis 6. Lebensjahre an das Blut des Kindes in allen wesentlichen Punkten bereits ziemlich genau dem Blute des Erwachsenen gleicht, wenn auch noch eine größere Labilität der Befunde besteht und insbesondere leicht noch über die obere Grenze hinaufschnellende Leukozytenzahlen und auffällig hohe Lymphozytenwerte beobachtet werden.

Das Blut im Greisenalter.

Soviel über das Kindesalter. Bezüglich aller anderen Lebensalter kann ich mich sehr kurz fassen. Die Durchschnittsbefunde des normalen Erwachsenen habe ich ja unseren Be-

trachtungen vorangestellt und nun brauche ich nur zu sagen, daß ein irgendwie nennenswerter Einfluß auf diese Befunde dem Lebensalter etwa vom 6. Lebensjahre angefangen bis hinein ins späte Greisenalter überhaupt nicht zukommt. Die zahlreichen Untersuchungen, welche z. B. Schwinge*) in dieser Hinsicht angestellt hat, ergeben in den Durchschnittswerten ein ungemein gleichförmigesBild.Die vorkommenden Schwankungen dürften mehr von den äußeren Lebensbedingungen abhängen als gerade vom Alter. Höchstens kann man sagen, daß im Greisenalter entsprechend dem allgemeinen Nachlaß der vitalen Energie ein leichtes Abfallen der sämtlichen Zahlenwerte sich eben bemerkbar macht, ohne aber auffällig hervorzutreten. Einzelne Autoren sprechen insbesondere von einer Zunahme der einkernigen Elemente im Greisenalter; etwas Charakteristisches oder auch nur Konstantes ist aber auch das nach meinen eigenen gelegentlichen Beobachtungen nicht. — Gewisse Veränderungen machen nur die Blutbildungsorgane durch. Daß sich während des späteren Kindesalters das rote funktionierende Mark allmählich auf die kurzen und platten Knochen zurückzieht und daß sich der im Kindesalter so hervorragend aktive lymphatische Apparat nach und nach weit zurückbildet, sind ja allgemein bekannte Tatsachen. — Weitergehende Veränderungen setzt dann erst mitunter das Greisenalter, indem das funktionierende Mark unter dem Einflusse seniler Knochenveränderungen sich noch mehr zurückzieht und an Stelle des wieder in funktionstüchtiges Gewebe umwandlungsfähigen Fettmarkes in verschiedener Ausbreitung ein gelatinös oder fibrös atrophisches Mark tritt, welches einer Wiederbelebung gar nicht oder kaum mehr fähig ist. Alle diese Veränderungen aber machen sich viel eher unter pathologischen Verhältnissen als unter normalen geltend. Für den im Greisenalter im allgemeinen doch wieder herabgesetzten Bedarf des Körpers reichen die vorhandenen Markbestände gewöhnlich vollkommen aus.

Alle wesentlichen Schwankungen im Bereiche der physiologischen Blutbefunde, welche vom Kindesalter an noch in Betracht kommen, sind auf andere Ursachen als das Lebensalter zurückzuführen, und von diesen nun wiederum sehr verschiedenartigen Einflüssen sollen die folgenden Abschnitte handeln.

*) Pflügers Arch. Bd. 73, 1898.

Einfluß von Rasse, Konstitution und Ernährungszustand auf das Blutbild.

Ob die Rasse, welcher ein Individuum angehört, irgend einen Einfluß von Belang auf die Zusammensetzung des Blutes hat, muß bezweifelt werden. Es finden sich wohl vereinzelte diesbezügliche Angaben, auf der anderen Seite aber wird soviel Übereinstimmung bei allen untersuchten Rassen gefunden, daß man die gelegentlich beobachteten Unterschiede wohl eher auf besondere individuelle oder lokale Verhältnisse wird zurückführen dürfen, die doch beide von anerkannt hervorragendem Einflusse sind.

Sonach möchte ich jetzt den Einfluß erörtern, welchen Konstitution und Ernährungszustand einerseits und andererseits die Vorkommnisse des täglichen Lebens auf die Blutbeschaffenheit zu üben vermögen.

Was die Konstitution betrifft, so darf man mit einer gewissen Aussicht auf Ricktigkeit immer voraussetzen, daß ein kräftig gebauter, muskulöser, blühend aussehender Mensch in Bezug auf Erythrozytenzahl und Haemoglobingehalt und dementsprechend auch bezüglich des spezifischen Gewichtes und Trockenrückstandes höhere Werte aufweisen wird, als ein schwächlich gebauter, schlaffer, dürftig genährter, dabei aber gesunder Organismus. Das gilt jedoch nur im großen und ganzen als Durchschnittsbefund, ist also keineswegs immer von Mann zu Mann nachweisbar; der üppige Kraftmensch hat nicht allein das Recht auf ein «üppiges» Blutbild. Auch der magere, der mangelhaft ernährte, ja mitunter sogar der unterernährte Mensch, der also im ganzen gewiß «schlecht aussieht», kann und wird sehr häufig durchaus normale Zahlenwerte sein eigen nennen, wenigstens was Erythrozyten und Haemoglobin betrifft. Es gelingt einfach nicht, bei einem gesunden Organismus durch Nahrungsentziehung eine merkliche Verschlechterung der Blutmischung zu erzielen. Das haben mannigfache Beobachtungen verschiedener Forscher dargetan, am hungernden Tier sowohl als an menschlichen Hungerkünstlern oder an hungernden Melancholikern. Man hat gefunden, daß da eher eine Vermehrung der Erythrozytenzahl eintritt und daß auch das Haemoglobin nicht absinkt, sondern hie und da ebenfalls ansteigt.

Dagegen scheint es festzustehen, daß bei längerer Unterernährung und bei direktem Hungern die Leukozytenzahl merklich absinkt und sich jedenfalls an der unteren Grenze der Norm oder unterhalb dieser hält. Wenn auch Werte von 1000 Leukozyten und darunter, wie sie Luciani*) bei dem Hungerkünstler Succi vorübergehend beobachtete, vereinzelt dastehen, so sind doch Werte von 2000 bis 4000 öfters festgestellt worden — Zahlen also, welche jedenfalls unter der Norm stehen und weit unter jenen, welche die betreffenden Personen vor dem Eintritt der Fastenperiode aufwiesen. Bei nicht so extremem Hungern pflegen sich die Zahlen um 4 bis 5000 zu bewegen und bemerkenswert ist es dabei, daß stets besonders die Neutrophilen abgenommen haben, während die Lymphozyten annähernd ihre normalen Werte aufrecht erhalten.

Seien Sie also vorsichtig und lassen Sie sich nicht ohneweiters verleiten, bei einem Menschen, «weil er schlecht aussieht», gleich eine Anaemie oder doch eine Blutmischung minderer Güte vorauszusetzen. Gewiß wird ein elender Mensch «weniger Blut» in seiner Gesamtmasse haben, als ein üppiger, feister; die Blutmasse wird also als Teil des Ganzen an dem Körperschwund eines Unterernährten oder Hungernden teilnehmen wie die anderen Organe; hätten wir eine verläßliche und dabei klinisch ohne Schwierigkeiten durchführbare Methode, um die Blutmenge annähernd genau zu bestimmen, so könnten wir das wohl sicher exakt nachweisen. Solange wir aber eine solche nicht allgemein zu üben vermögen, müssen wir einfach mit der logisch geforderten Annahme zufrieden sein und müssen nur Blutmenge und qualitativen Blutbefund streng auseinanderhalten.

Die Tagesschwankungen im Blutbilde. Verdauungsleukozytose.

Und nun komme ich auf die Einflüsse der Vorkommnisse des täglichen Lebens zu sprechen, welche in buntem Wechsel und in vielfachem Ineinandergreifen zur Geltung kommen und in ihrer Gesamtheit gewiß eine ganz belangreiche Rolle

*) Zitiert nach Grawitz's Lehrbuch, 3. Auflage.

spielen, so daß man bei mangelhafter Rücksichtnahme auf sie besonders leicht zu Fehlschlüssen gelangen könnte.

Tag und Nacht, Ruhe und Arbeit kommen zuerst in Betracht. Es liegen auch gar nicht wenig Untersuchungen über diese Einflüsse vor, aber zu einem einheitlichen Ergebnis und zu einer sicheren Auffassung haben sie wohl noch nicht zu führen vermocht. Wir werden am besten fahren, wenn wir vorausschicken, daß die hier in Betracht kommenden Einflüsse auf durchaus verschiedenen Wegen und vielfach auch auf die einzelnen Bestandteile des Blutes nicht in der gleichen Weise wirken, so daß Dissoziationen vorkommen müssen.

1) Einfluß der Vasomotoren

Ziehen wir zunächst die physikalischen Einflüsse in Betracht, so beruhen sie im wesentlichen auf der Tätigkeit der Vasomotoren, deren nicht unbeträchtliche Bedeutung für die Befunde im strömenden Blute seit langem und von allen Seiten anerkannt wird. Bei den durch sie erzeugten Befundänderungen handelt es sich aber gewiß nicht um eine Mehr- oder Minderleistung seitens der Blutbildungsstätten, sondern lediglich um flüchtige, teils allgemeine teils lokale Wandlungen, welche durch die regulierenden Einflüsse des Nervensystems auf die Weite der gesamten Kreislaufbahn oder aber auf grössere oder kleinere Gefäßbezirke hervorgebracht werden.

a) im allgemeinen;

Zunächst darf man allerdings nicht vergessen, daß das Blutgefäßsystem nicht eine wasserdichte, ja nicht einmal eine zellendichte, abgeschlossene Röhrenleitung darstellt, sondern daß seine Kapillargebiete in inniger Wechselbeziehung zu den sie überall umspinnenden Kapillaren des Lymphgefäßsystemes stehen und zum Teile durch sie wieder mit den Gewebsflüssigkeiten der verschiedensten Organe. Durch dieses System wird vor allem dem jeweiligen Flüssigkeitsbedarfe der Organe Rechnung getragen, und bei größeren Flüssigkeitsverlusten an irgend einer Stelle kann es, wenn ein anderer Ersatz nicht augenblicklich verfügbar ist, schließlich auch zu einer abnormen Flüssigkeitsabgabe vonseiten des Blutes an die Gewebe kommen und damit zu einem gewissen Grade von «Eindickung» des Blutes. Aber das ist doch unter physiologischen Verhältnissen gewiß eine große Seltenheit, dürfte vielmehr nur unter ganz besonderen pathologischen Verhältnissen ernstlich in Betracht kommen. Plehn*) hat darauf hingewiesen, daß das Blut eine

*) Siehe: Fol. haemat. Bd. IV, Heft 5, 1907.

außerordentlich bemerkenswerte Tendenz hat, sich in gleicher Konzentration zu erhalten, und daß auch unter den meisten krankhaften Verhältnissen Flüssigkeit in das Blut nur in dem Maße eintritt, als es auf der anderen Seite durch die Exkretionsorgane ausgeschieden werden kann; er schließt sich deshalb der Heidenhain'schen Auffassung an, daß die wahrscheinlich unter dem direkten Einflusse des Nervensystemes stehenden Endothelien durch eine Art sekretorischer Tätigkeit den Flüssigkeitsaustausch des Blutes mit den umgebenden Geweben vermitteln. Aus diesem Grunde vermag auch eine abnorm große Flüssigkeitseinfuhr in den Körper eine «Verwässerung» des Blutes nur ausnahmsweise und nur in bescheidenstem Ausmaße zu erzeugen, und in jedem Falle sind das alles Veränderungen, die unter physiologischen Bedingungen nur selten vorkommen, und wenn schon einmal, so doch von verschwindend kurzer Dauer sind und so geringfügig, daß sie bei einer Untersuchung des Blutes kaum zu erhaschen sind, oder aber doch kaum in Betracht kommende Ausschläge verursachen. Jedenfalls dürften solche Konzentrationsschwankungen nicht jene große Rolle spielen, die ihnen z. B. Grawitz zusprechen möchte.

Die Rolle der allgemeinen Wasserbilanz des Organismus für die Konzentration des Blutes ist also unter physiologischen Bedingungen eine sehr geringe, praktisch geradezu eine verschwindende. Bedeutungsvoller dagegen kann der Einfluß des Gefäßnervensystemes auf lokale Änderungen der Blutzusammensetzung werden. Es ist durch wiederholte und von verschiedenen Gesichtspunkten ausgehende Versuche sichergestellt worden, daß die Kontraktion eines Gefäßbezirkes eine Konzentrationserhöhung des Blutes in seinem Bereiche hervorbringt und daß sich umgekehrt eine Gefäßerschlaffung mit einer lokalen Konzentrationserniedrigung verbindet. So ist wohl auch die wiederholt beobachtete Steigerung von Erythrozytenzahl und Haemoglobingehalt sowie Trockenrückstand bei Blutdrucksteigerungen durch Adrenalinjektionen*) zu erklären. Sehr hoch aber dürfen wir diese äußerst flüchtigen Veränderungen unter physiologischen Verhältnissen auch nicht veranschlagen; nach meinen Erfahrungen dürfte es unter vasomotorischen Einflüssen kaum jemals,

*) Siehe: Hess, Deutsches Arch. f. klin. Mediz. Bd. 79, und Erb, ebendort, Bd. 88.

wenn man nicht geradezu Fehlresultate provozieren will, zu einer Erhöhung oder Erniedrigung einzelner oder aller Zahlenwerte kommen, welche über die physiologischen Grenzen hinausginge.

b) bei Nervösen;

Allerdings muß zugegeben werden, daß in dieser Hinsicht die leichtere Ansprechsfähigkeit des Vasomotorensystems bei nervösen Menschen eine gewisse Rolle spielt und daß also Nervöse gegenüber Nicht-Nervösen leichter und größere Unterschiede werden erkennen lassen. Es wird aber genügen, in solchen Fällen die Grenzwerte insbesondere für Erythrozytenzahl und Haemoglobin etwas weniger streng zu nehmen, um sich vor irrtümlichen Deutungen zu schützen. Goett*) hat in dieser Hinsicht einen ganzen Roman über grobe Inkongruenzen der Erythrozyten- und Haemoglobinwerte bei Nervösen gedichtet, der sicher aber weniger auf den durch die Vasolabilität seiner Neurastheniker bedingten tatsächlichen Schwankungen als auf Untersuchungsmängeln aufgebaut ist. Das haben mich zahlreiche eigene Erfahrungen gelehrt, und überdies hat das gleiche Resultat Bretschneider**) bei einer diesbezüglichen Untersuchungsreihe erhalten. Ich führe diese Dinge, welche zum Teile schon nicht mehr ins Gebiet des Physiologischen fallen, hier nur an, weil ja heutzutage die Grenzen zwischen normal und abnorm gerade in dieser Hinsicht nur schwer mehr zu ziehen sind.

c) in kalten und warmen Bädern.

Auf vasomotorische Einflüsse sind wohl wenigstens zum Teile auch die Schwankungen zurückzuführen, welche von mancher Seite bei Anwendung kalter und auch warmer Bäder gefunden wurden, insbesondere die leichte Vermehrung der Erythrozyten- und Leukozytenwerte unter der Einwirkung der ersteren. Becker***) hat übrigens durch vergleichende Untersuchung des Kapillar- und des Venenblutes nach der Einwirkung von Kältereizen festgestellt, daß im Kapillarblute wesentlich mehr Leukozyten enthalten sind als im Blute der Venen; er nimmt deshalb an, daß die im Kapillarblute nachweisbare Leukozytose durch eine spezifische Einwirkung der Kälte, die zu einer Randschichtstellung der Leukozyten und zu ihrer Zurückhaltung in den Kapillaren führt, hervorgebracht werde. Nach 1—2 Stunden ist diese scheinbare Leukozytose

*) Münchner med. Wochenschr., 1906, Nr. 47

**) ebendort, 1907, Nr. 32.

***) Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 70, 1901.

wieder verschwunden. — Warme Bäder und sonstige allgemeine Wärmeeinwirkung sollen im Gegensatze zur Kältewirkung eine vorübergehende Verminderung der Leukozyten bedingen, der dann eine leichte Vermehrung folgt, während die Erythrozyten nicht konstant beeinflußt zu werden scheinen. Eine irgendwie als gesetzmäßig zu bezeichnende Beziehung zwischen Blutdruck und Blutkonzentration scheint überhaupt nicht zu bestehen, wenn auch ein Nebeneinander von erhöhtem Blutdruck und gesteigerter Erythrozytenzahl wiederholt zur Beobachtung kommt.

Diese allgemeinen Bemerkungen mußte ich vorausschicken, ehe ich darangehen konnte, mich im besonderen mit den physiologischen täglichen Schwankungen in der Zusammensetzung des Blutes und mit deren Ursachen zu beschäftigen. Ich wiederhole: Tag und Nacht, Arbeit und Ruhe, Nahrungsaufnahme und nervöse Einflüsse werden aller Voraussicht nach dabei in Betracht kommen, und die einzelnen Blutbestandteile werden auf deren Einwirkung nicht immer in gleicher Weise reagieren.

2) Tagesschwankungen von Erythrozyten und Haemoglobin.

Bezüglich der Erythrozyten und des Haemoglobins kann ich mir die Sache aber leicht machen. Nach den Beobachtungen von Leichtenstern*), Reinert**) und Schwinge unterliegt es keinem Zweifel, daß diese beiden Werte Tagesschwankungen aufweisen, welche bezüglich der Erythrozyten bis zu einer halben Million, bezüglich des Haemoglobins bis zu 2 Gewichtsprozenten, also etwa 10—12% der üblichen 100-teiligen Skalen ausmachen. Aber eine Regelmäßigkeit in den von diesen Autoren gegebenen Zahlen und Kurven aufzufinden ist mir beim besten Willen unmöglich gewesen. Wenn man auch noch mit den unvermeidlichen Untersuchungsfehlern rechnet, welche bei Unterschieden innerhalb der eben angeführten Grenzen doch auch nicht ganz ohne Belang sind, so meine ich, daß man bislang nichts anderes wird als Tatsache hinstellen dürfen, als den Satz, daß im Laufe des Tages unbestimmte Schwankungen beider in Rede stehenden Werte innerhalb der angeführten Grenzen vorkommen; weitere Schlüs-

*) Untersuchungen über den Haemoglobingehalt des Blutes in gesunden und kranken Zuständen, Leipzig 1878, F. C. Vogel.

**) Die Zählung der Blutkörperchen und deren Bedeutung für Diagnose und Therapie. Leipzig 1891, F. C. Vogel.

se aus dem vorliegenden Tatsachenmateriale zu ziehen halte ich mich nicht für berechtigt.

3) Tagesschwankungen der Leukozyten.

Eine viel wichtigere Frage ist die nach dem Verhalten der Leukozyten im Verlaufe des Tages. Das ist auch heute noch ein umstrittenes Kapitel, zu dessen endgültiger Klärung sich eine umfassende Arbeit eines möglichst erfahrenen Arbeiters wohl noch lohnen würde. Jedenfalls sind die Tagesschwankungen der Leukozyten viel erheblicher als jene der Erythrozyten und des Haemoglobingehaltes und sie beanspruchen demnach volle Beachtung sowohl in praktisch-diagnostischer als in theoretischer Hinsicht. Ohne Zweifel sind sie auch nicht einheitlich begründet, sondern das Ergebnis vielfach zusammenwirkender und ineinandergreifender Ursachen.

a) Einfluß der Verdauung

α) auf die Gesamtzahl;

Seit einem halben Jahrhundert ist man gewöhnt, den wesentlichsten Einfluß auf die Tagesschwankungen der Leukozyten der Nahrungsaufnahme bezw. der Verdauungstätigkeit zuzusprechen. Moleschott war wohl der erste, welcher den Ausspruch tat, daß eine eiweißreiche Nahrung eine erhebliche Vermehrung der Leukozyten nach sich ziehe, während eiweißarme Nahrung ohne wesentlichen Einfluß bleibe. Virchow hat sodann diesen Befund anerkannt und den Namen Verdauungsleukozytose eingeführt; er suchte die Ursache für die Veränderung des strömenden Blutes in einer Vergrößerung der Gekrösedrüsen. Seit Virchow ist die Frage der Verdauungsleukozytose bis heute immer wieder bearbeitet und erörtert worden, man hat ihr Bestehen behauptet und geleugnet, man hat sie diagnostisch zu verwerten getrachtet und hat sie auf die verschiedenste Weise zu erklären versucht. Wenn man von Tagesschwankungen der Leukozyten sprach, so dachte man bis zum Ende des vorigen Jahrhunderts immer nur oder doch vorwiegend an die Beeinflussung der Leukozytenzahl durch die Verdauung; und daß man diese beiden Begriffe zusammenwarf oder doch wenigstens nicht reinlich voneinander schied, das war vielleicht der Hauptgrund dafür, daß wir auch heute noch über keine einwandfreie Klärung dieser Frage verfügen.

Ich kann die historische Entwicklung dieses Themas nur ganz allgemein skizzieren. Die Untersuchungen bis zur Ausarbeitung einer exakten Methode der Leukozytenzählung und bis zur Möglichkeit einer genaueren Unterscheidung der einzelnen Leukozytenarten, also bis in die achtziger Jahre des

vorigen Jahrhunderts, sind nach unseren heutigen Begriffen in jeder Hinsicht ungenügend. Sie haben auch durchaus widersprechende Resultate ergeben; die einen Autoren traten für die Konstanz der Verdauungsleukozytose ebenso lebhaft ein, wie die anderen sich dagegen verwahrten. Negative Befunde waren besonders zahlreich von französischen Forschern erhoben worden, von Grancher bis zu Hayem, während die Deutschen mit wenigen Ausnahmen über positive Befunde berichteten.

Eine Wandlung in unserer Frage trat erst ein, als von Pohl*) im Jahre 1889 Tierexperimente zur Klärung herangezogen wurden. Er verwendete Hunde als Versuchstiere, ließ sie 18 Stunden fasten und reichte ihnen dann auf einmal eine reichliche Eiweißnahrung. Bei dieser Versuchsanordnung erhielt er bei den meisten Tieren eine Steigerung der Leukozytenzahl nach der Nahrungseinfuhr. Sie begann etwa nach einer Stunde und hatte nach 3 Stunden ihren Höhepunkt erreicht, um dann rascher oder langsamer wieder der Normalzahl Platz zu machen. Nur selten, bei älteren und überernährten Tieren, blieb die Vermehrung aus; sonst betrug sie zwischen 30 und 146% der vor der Fütterung vorhanden gewesenen Leukozytenzahl. Nur eiweißreiche Nahrung (zumeist 200 g. Fleisch) führte die Leukozytose herbei; eiweißarme Kost niemals. Pohl bestrebte sich auch, das Zustandekommen der Leukozytenvermehrung zu erklären. Er meinte, daß wohl die lymphatischen Apparate des Darmes für sie verantwortlich gemacht werden müssen, umsomehr als Hoffmeister**) schon früher eine merkliche Schwellung der Follikel des Darmes sowie eine auffällige Durchsetzung der Darmschleimhaut und Erfüllung ihrer Lymphspalten mit zahlreichen Lymphozyten während des Ablaufes der Verdauung festgestellt hatte. Er suchte also nach dem Wege der Einschwemmung vom Darmtrakte in das Blut. In den Chylusgefäßen fand er während der Verdauung nur sehr wenige Zellen; dagegen glaubte er gefunden zu haben, daß das Darmvenenblut reicher an Leukozyten sei als das Blut der Darmarterien, und nahm sonach an, daß auf dem Wege der Darmvenen Lymphozyten, welche unter Verwertung der vom Darme resorbierten Eiweißstoffe der Nahrung in der Darmschleimhaut gebildet wurden, dem strö-

*) Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. 25, 1889.
**) Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. Bd. 22, 1887.

menden Blute zugeführt werden und von hier aus gewissermaßen als lebende Nährstoffe in die Gewebe gelangen.

Nach Pohl wurde auch am gesunden Menschen durch genügend exakte Untersuchungen das Vorkommen einer Leukozytenvermehrung nach Einführung eiweißreicher Nahrung wiederholt festgestellt, insbesondere dann, wenn eine längere Fastenperiode (12—18 Stunden) vorausgegangen war. Die ersten mit verläßlichen Methoden durchgeführten Arbeiten dieser Art stammen von Limbeck und von Reinert, welche beide, was den Zahlenbefund betrifft, eine gute Übereinstimmung mit den Tierversuchen Pohls feststellen konnten. Ihnen folgt 1892 Rieder, der ebenfalls nach Nahrungsaufnahme gewöhnlich eine Vermehrung der weißen Zellen im Blute beobachten konnte. Der Anstieg begann schon kurz nach der Mahlzeit, er erreichte seine Höhe fast ausnahmslos 3—4 Stunden nach der Nahrungsaufnahme und das Maximum der Vermehrung war 37% der vorher gefundenen Zahl. Der Abfall erfolgte fast stets langsam. Bei Kindern im Alter von 9—15 Jahren war die Vermehrung im allgemeinen eine höhergradige als bei Erwachsenen, bei Fleischkost war sie höher als bei gemischter Kost, und die größte Zunahme, welche Rieder bei einem 10jährigen Kinde 3 Stunden nach der Nahrungsaufnahme beobachten konnte, betrug 9400 bei einer Ausgangszahl von 8600, also fast 110%. Auch einige Versuche an Hunden hat Rieder ausgeführt; ein sehr gefräßiges Tier, das nach 24stündigem Fasten 2700 g. Pferdefleisch verzehrte, erzielte nach 4 Stunden eine Leukozytenvermehrung um 147%, die anderen Tiere hatten konstante aber geringere Steigerungen. Bei seinen Tierversuchen konnte sich aber Rieder nicht davon überzeugen, daß der von Pohl erhobene Befund einer Leukozytenvermehrung im Darmvenenblute zu Recht bestehe: er bezweifelt daher die Richtigkeit des Pohl'schen Erklärungsversuches. Aus seinen Untersuchungen folgert Rieder, daß beim gesunden Menschen eine starke Eiweißzufuhr notwendig sei, um eine erhebliche Verdauungsleukozytose zu erzeugen: es sei jedoch schwer, einen Einblick in diese Verhältnisse zu gewinnen, da die Leukozytenzahl schon unabhängig von der Nahrungsaufnahme gewissen Schwankungen unterworfen sei.

Bei Rieder tritt somit die Kollision zwischen Verdauungsleukozytose und andersartigen Tagesschwankungen

der Leukozytenzahl zum erstenmale bewußt und deutlich hervor, wenn auch schon vorher Dubois-Reymond nach Japhas Angaben in seinen Vorlesungen auf das Vorkommen dieser Schwankungen mit einem Minimum um 10 Uhr vormittags und einem Maximum um 3 Uhr nachmittags (auch ohne Nahrungszufuhr) hingewiesen hatte.

Nach Rieder kommen noch Untersuchungen in grosser Zahl, welche sich aber weniger mit dem Bestehen oder Fehlen einer Verdauungsleukozytose unter physiologischen Verhältnissen, als mit der Erklärung dieses Phänomens und mit der diagnostischen Verwertung seines Vorkommens oder Fehlens für Erkrankungen des Magen-Darmtraktes befassen. Erst Japha*) rückt der Frage im Jahre 1900 wieder näher an den Leib. Er findet zunächst, daß beim Säugling die Verdauungsleukozytose als ein einigermaßen regelmäßiges Vorkommnis nicht betrachtet werden kann; eine diagnostische Verwertung derselben beim Säugling hält er demnach überhaupt für ausgeschlossen. Besonders interessant aber sind die Beobachtungen, die er in einer Reihe sorgfältiger Untersuchungen an sich selbst gemacht hat. Wenn er früh oder abends eine eiweißreiche Mahlzeit zu sich nahm, so kam niemals innerhalb 2—3 Stunden eine nennenswerte Zunahme der Leukozytenzahl zustande, wohl aber trat eine solche prompt 1 1/2—3 Stunden nach dem Mittagessen ein, selbst wenn dieses weniger Eiweißstoffe enthalten hatte als das Frühstück oder Abendmahl. Blieb die Mittagsmahlzeit aus, so trat einmal trotzdem zur gewöhnlichen Stunde (zwischen 3 und 6 Uhr nachmittags) eine beträchtliche Steigerung der Leukozytenzahl bis gegen 9000 auf, während eine solche bei einem zweiten Versuche ausblieb. Weitere nachträglich angestellte Selbstversuche ergaben übereinstimmend das Auftreten einer Leukozytenvermehrung in den Nachmittagsstunden, gleichviel, wann die Mahlzeiten genommen wurden. Japha ist hiernach der Überzeugung, daß die Verdauungsleukozytose auch beim erwachsenen Menschen fehlen kann, daß aber andererseits die Leukozytenzahlen im Laufe des Tages unabhängig von der Nahrungsaufnahme periodische Schwankungen aufweisen, im Verlaufe deren sie in den Nachmittagsstunden ihren Höchststand erreichen, um gegen Abend wieder abzusinken. Der Einfluß

---

*) Jahrbuch f. Kinderheilkunde, Bd. 52.

der Verdauung scheint sich nur dann überhaupt deutlich (durch eine Steigerung der Schwankung) zu markieren, wenn er zeitlich mit der durch andere Umstände hervorgebrachten periodischen Tagessteigerung in den Nachmittagsstunden zusammenfällt.

Tierversuche unternahmen zur Klärung der vorliegenden Frage noch Goodall, Gulland und Paton*) an Hunden. Sie fanden nach vorausgegangenem Fasten im Anschlusse an eine eiweiß- und fettreiche Fütterung nach vorübergehendem Abfall der Leukozytenzahl einen konstanten Anstieg: die Leukozytose erreichte ihre Höhe etwa vier Stunden nach der Nahrungsaufnahme.

Schließlich liegen noch aus den letzten fünf Jahren einige Untersuchungen am Menschen vor. So hat Arneth drei Versuche über Verdauungsleukozytose bei gesunden Männern ausgeführt und eine Vermehrung der Leukozyten um 2000—4000 im mm^3 gefunden. Endlich hat noch Sirenskij**) systematische und exakte Untersuchungen bei Erwachsenen und bei Kindern mit verschiedenen Nahrungsmitteln vorgenommen und gefunden, daß bei 13 Untersuchungen nach gemischter Kost 12 mal eine deutliche Verdauungsleukozytose auftrat, mit einer durchschnittlichen Zunahme von 35.5 %. Bei vorwiegender Fleischnahrung reagierten sämtliche 10 untersuchten Personen mit einer ausgesprochenen Leukozytose: die Zunahme der Leukozytenzahl schwankte zwischen 21 und 140 %, im Durchschnitt betrug sie 60 %. Von den gleichen Personen zeigten, als sie später nach Kohlehydratnahrung untersucht wurden, nur zwei eine geringfügige Leukozytose von 17—21 % Zunahme, während die übrigen keinerlei Reaktion erkennen ließen; und bei vorwiegender Fettnahrung zeigten von den gleichen 10 Personen 6 eine positive Reaktion mäßigen Grades, 4 eine negative; die durchschnittliche Zunahme der Leukozytenzahl betrug rund 24 %.

[illegible] auf die Ver- [illegible]

Ich habe bisher nur die Leukozytengesamtzahl berücksichtigt. Es ist aber praktisch und theoretisch von großer Wichtigkeit, auch über die Verhältniszahlen der einzelnen Leukozytenarten während der soeben besprochenen Veränderungen der Gesamtzahlen Aufklärung zu bekommen. Rieder konnte

*) Journ. of Physiol. 1903, Ref. Fol. haem. Bd. I, Heft 7, 1904.
**) St. Petersburger Dissert., Ref. Fol. haemat. Bd. VI, Heft 2, 1908.

zunächst in seinen wenigen diesbezüglichen Beobachtungen eine wesentliche Verschiebung des Verhältnisses zwischen einkernigen und polymorphkernigen Zellen nicht feststellen und notiert nur eine starke Verminderung der Eosinophilen. Ehrlich und Lazarus zählen die Verdauungsleukozytose zu den neutrophilen Leukozytosen, scheinen also eine Vermehrung der Granulozyten anzunehmen. Burian und Schur*) notieren ebenso wie Japha eine relative Vermehrung der polymorphkernigen Zellen. Die einzige Arbeit, welche die Verhältniszahlen der einzelnen Leukozytenarten während der Verdauung genau berücksichtigt, jene von Carstanjen, enthält leider keine Feststellung der absoluten Werte, so daß man nicht sicher ist, ob eine wirkliche Steigerung der Gesamtzahl bestand oder nicht. Bezüglich der Verhältniswerte findet er, daß die Neutrophilen im allgemeinen vor Einnahme der Mahlzeit etwas höher stehen als nach ihr; unmittelbar nach der Mahlzeit ist ihre Zahl manchmal um ein Geringes gesteigert, dann sinkt sie ab, erreicht ein Minimum 3—4 Stunden nach der Nahrungsaufnahme, zu jener Zeit also, wo die absoluten Zahlen nach den übrigen Untersuchungen regelmäßig am höchsten sind; später steigt sie wieder an. Nur ganz ausnahmsweise findet nach der Mahlzeit einige Stunden hindurch ein Anstieg des Verhältniswertes der Neutrophilen statt. Die Lymphozyten verhalten sich gerade entgegengesetzt wie die Neutrophilen, die Eosinophilen sind nicht verringert. Am klarsten treten alle diese Veränderungen hervor, wenn nach längerem Fasten eine einmalige ausgiebige Mahlzeit erfolgt. — Goodall, Gulland und Paton fanden eine konstante und auch in ihrer Höhe annähernd gleichmäßige Zunahme der Lymphozyten und in der Mehrzahl der Fälle eine in ihrem Grade mehr wechselnde Vermehrung der Neutrophilen; die Eosinophilen erlitten keine wesentlichen Veränderungen.

Grawitz**) berichtet über Tierversuche, welche in seinem Laboratorium Rosenthal und Grüneberg über das Verhalten der einzelnen Leukozytenarten bei verschiedener Ernährungsart angestellt haben. Sie fanden bei reiner Kohlehydrat- oder Fettnahrung ein starkes relatives Ansteigen der kleinen Lymphozyten von 30—40% auf 70% bei

*) Wr. klin. Wochenschr., 1897.
**) Klinische Pathologie des Blutes, III. Auflage, 1906, S. 187.

gleichzeitigem Herabgehen der großen einkernigen Leukozyten und leichter Verminderung der Neutrophilen. Beim erwachsenen Menschen war nach reiner Fettnahrung fast keine Änderung zu konstatieren, dagegen zeigte ein Säugling bei reiner Kohlenhydratkost eine Zunahme der Lymphozyten. Sirenskij endlich fand bei gemischter Kost und bei vorwiegender Eiweißnahrung eine überwiegende Vermehrung der Neutrophilen und nur eine ziemlich geringgradige Vermehrung der Lymphozyten; auch die inkonstante Leukozytose nach Fettnahrung war im wesentlichen durch Neutrophile bedingt, während die seltene Vermehrung der Leukozyten nach Kohlehydratkost auf Rechnung der Lymphozyten zu setzen war.

) Erklärung der Verdauungsleukozytose.

Was nun endlich die Erklärung der Verdauungsleukozytose betrifft, so ist man von der Anschauung Virchows und Pohls naturgemäß längst abgekommen; die Vermehrung der Lymphozyten höchstens könnte, wenn sie zu Recht besteht, durch vermehrte Lymphzellenproduktion im Darme und in den Gekrösedrüsen erklärt werden, nicht aber eine Vermehrung der Neutrophilen. Rieder denkt an eine chemotaktische Wirkung, welche von den Umwandlungsprodukten der im Darmtrakte aufgenommenen Eiweißkörper ausgeübt werden könne. Burian und Schur halten die Leukozytose für eine Schutzvorrichtung gegen schädliche Stoffe, welche aus der eingeführten Nahrung stammen, und Japha sieht in ihr nicht eine wesentliche Teilerscheinung der Resorption, sondern nur deren inkonstante Begleiterscheinung, ohne sich auf ihre Erklärung näher einzulassen. — In neuerer Zeit hat man nun auch histologische Untersuchungen sowohl der in Betracht kommenden regulären Blutbildungsstätten als des Darmes selbst durchgeführt und deren Ergebnisse zur Erklärung der Verdauungsleukozytose herangezogen. Goodall, Gulland und Paton konnten zunächst eine Verschiedenheit im Leukozytengehalte korrespondierender Mesenterialvenen und -Arterien nicht finden und sie konnten auch keine Störung der Verdauungsleukozytose durch Exstirpation der Milz erzielen, fanden also keine erhöhte Aktivität der lymphatischen Apparate im Bereiche des Darmes bei der Verdauung. In einer späteren Arbeit geben Goodall und Paton*) zwar die Möglichkeit einer geringen Lymphozyten-Mehr-

*) Journ. of Physiol. Bd. 33. 1905; Ref. Fol. haem. Bd. III. Nro. 2. 1906.

lieferung aus den mesenterialen Lymphdrüsen zu, verharren aber auf Grund ihrer Untersuchungen des dem Knochenmarke entströmenden Blutes, in welchem sie während der Verdauung eine Vermehrung sowohl der Lymphozyten als der Neutrophilen fanden, auf der Anschauung, daß das Knochenmark wenn nicht die alleinige, so doch die einzige wesentliche Quelle der die Verdauungsleukozytose erzeugenden Zellen ist. Gleich den letzgenannten Autoren untersuchte Erdely[1]) die lymphatischen Apparate bei hungernden und verdauenden Tieren (Ratten). Im Hungerzustande fand er im Darme wenig Leukozyten, insbesondere wenig granulierte. Nach eiweißreicher Kost fand er eine starke Vermehrung der Leukozyten, der granulierten sowohl als der Lymphozyten, nach Fettnahrung auffällig viel große lymphozytoide Elemente, nach Kartoffelnahrung meist kleine Lymphozyten. Ciaccio und Pizzini[2]) untersuchten die Milz während der Verdauung und fanden eine Hyperfunktion mit Vergrößerung der Follikel, Vermehrung der Megakaryozyten und myeloider Umwandlung der Pulpa; sie vermuten, daß die Milz, sei es als Produkt gesteigerter Leukolyse, sei es als Sekret der Megakaryozyten einen Stoff ins Blut liefere, welcher Trypsinogen in Trypsin umzuwandeln vermöge. Weiters hat De Napoli[3]) die mesenterialen Lymphdrüsen während der Verdauung untersucht und eine Vergrößerung, Zunahme der Keimzentren und vermehrte Lymphozytenproduktion sowie eine Steigerung der Phagozytose beobachtet.

Teilweise Übereinstimmung mit den letztangeführten Arbeiten und teilweise Widersprüche bringen endlich die ausführlichen Untersuchungen von Pirone[4]) über das Verhalten des Knochenmarkes, der mesenterialen Lymphdrüsen und der Milz sowie des lymphatischen Apparates im Darmtrakte während der Verdauung. Was das Knochenmark betrifft, so konnte Pirone unzweifelhafte Zeichen einer gleich zu Beginn der Verdauungstätigkeit einsetzenden Hyperaktivität feststellen. Während beim Fasten die Myelozyten über die Polymorphkernigen überwiegen, finden sich während der Verdauung mehr Polymorphkernige und mehr Übergangsformen von Myelo-

[1]) Zeitschr. f. Biologie, Bd. 46, 2. Ref. Fol. haem. I. 12, 1904.
[2]) Arch. de méd. expér. Bd. 17. 1905, Ref. Fol. haem. VII. 1. 1909.
[3]) Gazz. internat. di med. 1906, Ref. Fol. haem. VII. 1, 1909.
[4]) Lo Sperimentale, 1907, 3 Mitteilungen, Ref. Fol. haem. Bd. VII. Heft 1, 1909.

zyten zu diesen. Es handelt sich also nicht um eine bloß vermehrte Ausschwemmung reifer Elemente aus dem Marke, sondern um eine offenbar durch die ersten Produkte der Verdauungstätigkeit hervorgebrachte produktive Reizung des Markgewebes, die nur bei einem alten Tier beinahe ausblieb, bei jungen Tieren am stärksten war. Ebenso konnte P i r o n e in der Milz eine Vergrößerung der Follikel mit Vermehrung der Lymphozyten und der Plasmazellen (sowie von Megakaryozyten), außerdem aber auch eine Steigerung der Phagozytose infolge vermehrter Haemolyse wahrnehmen. Das gleiche fand sich in den mesenterialen Lymphdrüsen, nur noch stärker ausgesprochen: eine deutliche Hyperplasie mit Vermehrung der Lymphozyten und Vergrößerung der Keimzentren. Und endlich wiesen auch die sämtlichen lymphatischen Apparate des Darmtraktes selbst eine ganz hochgradige Steigerung ihrer funktionellen und produktiven Tätigkeit auf; sie sind hyperplastisch, Lymphozyten und Plamazellen sind beträchtlich vermehrt, die Keimzentren vergrößert und zellreicher. Außerdem findet sich eine wesentliche Zunahme der Eosinophilen in der Submukosa, welche P i r o n e für lokal entstanden hält; eine Vemehrung der Eosinophilen im Blute findet nicht statt. Überall finden sich auch hier, ebenso wie im Marke und in der Milz, die Zeichen eines gesteigerten Unterganges von Erythrozyten und Leukozyten und gesteigerte Phagozytose. — Die Einwirkung der Verdauung auf Blut und Blutbildungsorgane ist also eine sehr lebhafte in jeder Richtung; vermehrter Abbau alter Elemente, Reizung sämtlicher Blutbildungsstätten zu erhöhter Aktivität und gesteigerter Zellbildung und Ausschwemmung sind die wesentlichen Bestandteile der Reaktion. — Ich muß noch anfügen, daß auch S i r e n s k i j eine während der Verdauung gesteigerte Leukozytolyse beschrieb, welche von der Art der Nahrung abhängig war und ebenso wie die Verdauungsleukozytose bei Kohlehydratnahrung fehlte, dagegen deutlich auftrat bei gemischter, bei Eiweiß- und Fettkost.

Ehe ich nun an eine kritische Besprechung der hier aufgerollten Fragen gehe, möchte ich zunächst noch auf mehrfache persönliche Beobachtungen hinweisen; wenn ich auch keine speziellen Untersuchungen gerade über diese Fragen vornahm, so komme ich doch öfters in die Lage, Blutuntersuchungen gesunder, nur nervöser Menschen, die sich für furchtbar anaemisch halten, in den Nachmittagsstunden während der

Verdauungszeit vorzunehmen. Soweit die so gewonnenen Befunde für unsere Zwecke überhaupt brauchbar sind, stimmen sie insoferne mit jenen von Rieder, Carstanjen und Sirenskij überein, als auch ich trotz hoher oder erhöhter Gesamtleukozytenzahl einen normalen oder meist sogar einen merklich gesteigerten Verhältniswert der Lymphozyten fand; jedenfalls waren also neben den Neutrophilen auch die Lymphozyten in einem mindestens gleichen Ausmaße, manchmal sogar relativ stärker vermehrt; ich muß allerdings mit allen weiteren Schlußfolgerungen zurückhalten, da ich ja nur ausnahmsweise imstande war, solche Fälle auch noch ein zweitesmal frühmorgens bei Ausschluß der Verdauungstätigkeit zu untersuchen und ich also fast niemals weiß, wie das Verhältnis zwischen Lymphozyten und Neutrophilen in diesen Fällen bei nüchternem Zustande war.

b) Einfluß der Arbeitsleistung auf die Leukozytenzahl.

Dann muß ich auch noch, da ich ja außer der Verdauung auch die übrigen für die Tagesschwankungen der Leukozytenzahl in Betracht kommenden Ursachen berücksichtigen will, vorerst noch auf eine Frage hinweisen, die ich schon weiter oben in anderem Zusammenhange erörtert habe: auf die Bedeutung, welche die körperliche und geistige Arbeit für die Leukozytenzahl im kreisenden Blute hat. Ich habe oben, wie ich glaube mit gutem Rechte dargetan, daß jede Arbeit, insbesondere jede stärkere körperliche Arbeit, welche eine Steigerung des Stoffumsatzes im Körper erzeugt und dessen Möglichkeit zur Voraussetzung hat, auch größere Anforderungen an die Leukozyten, insbesondere an die Neutrophilen stellen muß, und daß demnach schon die im Laufe des Tages normalerweise zu leistende Arbeit einen dem Mehrbedarf entsprechenden Anstieg der Neutrophilen im Blute herbeizuführen geeignet ist. Gewiß entspricht dem Mehrbedarf auch ein Mehrverbrauch an Leukozyten, der aber nach den allgemein gültigen physiologischen Gesetzen durch eine den Verbrauch übersteigende Mehrlieferung überkompensiert wird. Einen direkten Beweis für diese Annahme erbringt die tatsächliche Beobachtung, daß bei außergewöhnlicher, über das normale Maß gesteigerter Muskelarbeit eine ganz typische neutrophile Leukozytose zu beobachten ist. Eine solche Leukozytose durch schwere körperliche Arbeitsleistung hat man einerseits bei Soldaten nach anstrengenden Märschen gefunden und überhaupt bei Leuten, die sonst körperlich übermäßig angestrengt

waren, und man hat sie andererseits auch künstlich durch schwere Arbeitsleistung am Ergostaten hervorzubringen vermocht. Die so erzielte Leukozytose ist in jedem Falle eine neutrophile, sie überschreitet gelegentlich auch den Wert von 10.000, ist aber immer nur von kurzer Dauer.

Kritische und praktische Würdigung der Tagesschwankungen der Leukozytenwerte.

Jetzt also kann ich mich wohl, alles zusammenfassend und kritisch verarbeitend, über die tatsächlichen Verhältnisse und über die Bedeutung der physiologischen Tagesschwankungen der Leukozytenzahlen aussprechen. Tatsache ist zunächst, daß frühmorgens bei voller Ruhe und bei Ausschluß einer nennenswerten Nahrungszufuhr die Leukozytenzahl am niedrigsten ist, gewöhnlich sich in der unmittelbaren Nähe der untersten Grenze der Norm hält; ja wir können gelegentlich auch bei ganz gesunden Menschen Zahlen unter 5000 beobachten. Dieser Tiefstand der Leukozytenzahl ist bedingt speziell durch einen Tiefstand des Wertes der Neutrophilen, die dementsprechend absolut und relativ spärlich, bezw. vermindert erscheinen, währenddem die Lymphozyten ihren normalen absoluten Wert beibehalten haben und deshalb zumeist in auffällig hoher, oftmals in zweifellos erhöhter Verhältniszahl vertreten sind. Es kann unter solchen Umständen ganz leicht einmal ein Lymphozytenwert von 35% und selbst von 40% vorkommen, ohne daß er irgend etwas Krankhaftes bedeuten muß. Dieses Bild ändert sich im allgemeinen in den Vormittagsstunden nur wenig, ganz wesentlich aber um Mittag und in den ersten Nachmittagsstunden; während dieser Zeit weist die Leukozytenzahl normalerweise einen Höchststand auf, der zumeist allerdings noch innerhalb der physiologischen Grenzen liegt, manchmal aber auch über 10.000 hinausgeht; in den Abendstunden sinkt die Leukozytenzahl wieder herab, ohne aber den Tiefstand der Morgenstunden zu erreichen.

Diese Schwankungen sind, soweit die vorliegenden Beobachtungen ein Urteil gestatten, durchaus regelmäßig, und die Tatsache dieser Tagesschwankungen läßt sich aus den während des Tages erfolgenden Äußerungen und Ansprüchen des täglichen Lebens ohneweiters erklären. Sie kommt, wie einige Beobachtungen gelehrt haben, auch vor, wenn eine wesentliche Nahrungszufuhr absichtlich vermieden wird. Trotzdem scheint es mir keinem Zweifel zu unterliegen, daß die Nahrungszufuhr doch eine beträchtliche Rolle für den Ablauf, den Grad und für die Art der Tagesschwankungen besitzt, und speziell

die Untersuchungen aus den letzten Jahren haben in dieser Hinsicht ein kaum mißzuverstehendes Tatsachenmaterial zu Tage gefördert. Es wurde zunächst gezeigt, daß die Zufuhr einer reichlichen, insbesondere die einer eiweiß- und zum Teile auch einer fettreichen Nahrung einerseits zu einem vermehrten Verbrauche von Blutzellenmaterial, insbesondere von Leukozyten führt, und auf der anderen Seite, daß diese gleiche Nahrungszufuhr imstande ist, einen mächtigen produktiven Reiz sowohl auf das myeloide als auf das lymphoide Blutzellenbildungssystem zu üben. Und es läßt sich weiter nicht leugnen, daß die Untersuchungen im kreisenden Blute, so wenig sie auch untereinander übereinstimmen, doch insoweit mit den Beobachtungen an Knochenmark, Milz und lymphatischen Apparaten harmonieren, als auch sie Anhaltspunkte bieten für einen vermehrten Zellverbrauch in der Peripherie und für eine gesteigerte produktive Leistung sowohl des myeloiden als des lymphoiden Systemes unter dem Einflusse der Verdauung.

Daß speziell die Befunde im kreisenden Blute nicht einheitliche sind, mag ja zum Teile seine Erklärung darin finden, daß das Verhältnis zwischen Zellverbrauch und Zellzufuhr zum Kreislaufe je nach der individuellen Reaktionsfähigkeit schwanken kann, zum Teile darin, daß eben auch andere in gleichem oder umgekehrtem Sinne wirkende Einflüsse sich gleichzeitig geltend machen oder z. T. schon vorher geltend gemacht haben, sodaß dann im letzteren Falle zur Bewältigung der durch die Nahrungszufuhr gesetzten Aufgaben eine neue Mehrleistung nicht mehr erforderlich ist.

An der Tatsächlichkeit der bestehenden Einwirkung der Verdauungstätigkeit auf Blutzellen und Blutbildungsorgane ist aber meines Erachtens ein Zweifel nicht mehr gestattet. Wahrscheinlich ist dies auch der mächtigste Einfluß, welcher im Laufe des alltäglichen Lebens ausgeübt wird und so gewissermaßen ein automatisches Anregungsmittel für die Blutbildungsorgane darstellt; nur außergewöhnliche körperliche Leistungen werden neben ihm auf die gleiche Stufe zu stellen sein. Aber er ist nicht der einzige und ist auch deshalb nicht unbedingt nötig, um die Funktion der Leukozytenbildung auf der normalen Höhe zu erhalten. Sicher aber ist, daß dann, wenn er sowohl als die meisten anderen physiologischen Reize wegfallen, wie bei den in voller Ruhe verharrenden Hunger-

künstlern, daß dann die Leukozytenbildung auf ein krankhaftes Minimum herabgesetzt wird.

Auch das Leben unter physiologischen Verhältnissen ist ein Kampf, dem nur gewisse Grenzen gesteckt sind; im Prinzipe aber spielt er sich nicht anders ab, als wie die Kämpfe unter krankhaften Verhältnissen, über die wir, soweit es die Rolle der Leukozyten betrifft, in den letzten Vorlesungen so ausführlich gesprochen haben. — Die Leukozyten sind auch im normalen Organismus, abgesehen von ihren sonstigen Dienstleistungen, gewissermaßen die zur Unterdrückung jeder Störung allgegenwärtige Schutzmannschaft. Wenn das normale Leben etwa dem Friedenszustande eines modernen Staates entspricht, so gleichen die Leukozyten dem Friedensstande des Heeres mit Einschluß der Polizei- und Gendarmerietruppe, welche die Ordnung aufrecht zu erhalten und die auch unter den friedlichsten Bedingungen immer drohenden und unvermeidlichen kleinen Störungen auszugleichen berufen sind. Und gerade bei der Verdauung scheint diese Schutzmannschaft sehr notwendig zu sein, da hier mancherlei körperfremde Elemente, die auch zu schaden vermöchten, eingebracht werden. Es unterliegt auch keinem Zweifel, daß in ihren Leistungen eine Arbeitsteilung Platz gegriffen hat, über die wir allerdings noch wenig Näheres sagen können. Aber soviel ist sicher, daß der lymphatische Apparat und die Lymphozyten mit der Nahrungsresorption und der Ernährung als solcher etwas zu tun haben müssen, wozu wäre sonst die enorme Anhäufung lymphatischen Gewebes im Mesenterium und im Darmtrakte, wozu wären die Hauptresorptionswege vieler Stoffe, wie z. B. ganz besonders der Fette, identisch mit den Lymphbahnen der Mesenterien und ihrem Sammelkanal, dem Ductus thoracicus? Bemerkenswert ist es übrigens, daß bei Fettnahrung nicht nur eine lymphatische, sondern auch eine myeloide Reaktion auftritt; vielleicht findet diese darin ihre Erklärung, daß nach Bondi und Neumann*) das Knochenmark im Vereine mit Leber und Milz eine ganz wesentliche Ablagerungs- und Übernahmsstätte für die durch den Ductus thoracicus dem Blute in Form der Haemokonien zugeführten, feinstverteilten Fettmassen aus der Nahrung darstellt. Die Hauptanforderungen an das Markgewebe stellen aber allem

*) Wr. klin. Wochenschr., 1910, Nr. 20.

Anscheine nach die Eiweißkörper der Nahrung, und das kann uns kaum Wunder nehmen, da wir wissen, daß artfremdes Eiweiß, insbesondere tierischer Herkunft, und seine Abbauprodukte zu den mächtigsten Leukozytoseerregern gehören. Ich erinnere Sie nur daran, daß durch die Einfuhr relativ kleiner Mengen (weniger Gramm) von Nuklein in den Verdauungstrakt beim normalen Menschen eine ganz beträchtliche Steigerung der Leukozytenzahl herbeigeführt wird und daß man diese Erfahrung nach Horbaczewskys Vorschlag auch benützt hat, um das Nuklein an Stelle einer eiweißreichen Mahlzeit für die Vornahme der Probe auf «Verdauungsleukozytose» in jenen Fällen zu verwenden, wo eben die Einführung einer solchen Mahlzeit untunlich ist.

Damit glaube ich jetzt über die Probleme der Tagesschwankungen der Leukozytenzahl und insbesondere über die Frage der Verdauungsleukozytose soviel gesagt zu haben, als sich aus dem bisher vorliegenden Tatsachenmateriale ableiten läßt; die Fragen sind gewiß nicht abgeschlossen, aber doch soweit geklärt, daß wir wenigstens einigermaßen einen Einblick in ihre Bedeutung bekommen haben. Ich habe sie nicht nur wegen ihrer großen theoretischen Wichtigkeit so ausführlich behandelt, sondern auch aus rein praktischen Rücksichten, weil es ungemein wichtig ist, sie zu kennen und das Ausmaß und die Art ihrer Einwirkung auf die physiologischen Leukozytenschwankungen abschätzen zu können, um sich vor einer falschen Beurteilung mancher mit den üblichen Vorstellungen über normale Leukozytenwerte und ihre Grenzen nicht ganz in Einklang stehenden und doch sicher physiologischen Blutbefunde zu schützen. Ich darf wohl auch hier noch einmal darauf hinweisen, daß wie bei allen anderen leukozytären Reaktionen die individuelle Reaktionsfähigkeit des Organismus der zweite, für den Ausfall der Reaktion ausschlaggebende Faktor ist und daß deshalb alle erwähnten Schwankungen bei besonders leicht reagierenden Individuen, wie bei Kindern und bei nervösen Menschen, leicht höher ausfallen werden als bei minder reaktionsfähigen, bei Nicht-Nervösen und ganz besonders höher als bei alten Leuten.

Wenn Sie alles Gesagte berücksichtigen, wird es Sie wohl jetzt nicht mehr wundern, warum ich mich gar so sehr gescheut habe, ein eng umgrenztes Normal-Blutbild anzugeben, und warum ich dann, als ich Zahlen nicht umgehen konnte, beson-

ders die Grenzen für die Zahlenwerte der Leukozyten, sowohl die absoluten als die relativen, so weit steckte. In Wirklichkeit reichen auch diese weiten Grenzen noch nicht für alle physiologischen Reaktionen aus; eine lebhafte Tagesschwankung mit Einschluß der Verdauungsleukozytose kann in den mittleren Nachmittagsstunden bei leicht und lebhaft reagierenden Individuen ganz gut Zahlen in sich schließen, die 10.000 überschreiten und nahe an 15.000 reichen. Dann sind natürlich auch die absoluten Werte der einzelnen Leukozytenarten entsprechend verändert, da sich die relativen Verhältnisse nicht wesentlich zu verschieben pflegen; es sind also sowohl die Neutrophilen als die Lymphozyten absolut stark vermehrt, ihre Prozentwerte bewegen sich meist noch innerhalb der vorher angegebenen weitesten Grenzen. Mitunter werden diese aber doch ein wenig überschritten, meist von den Lymphozyten nach oben, von den Neutrophilen nach unten. Die Schwankungen der übrigen Elemente sind nicht von Belang. Sie werden sich wohl jetzt auch nicht mehr übermäßig wundern, wenn Sie bei einer lebhaften Reaktion auch einmal eine Zelle im Blute finden, die eigentlich nicht darin sein sollte, etwa eine Plasmazelle (Reizungsform), eine etwas unreife gelapptkernige Neutrophile oder gar einen neutrophilen Myelozyten. Tatsächlich kommen auch solche Befunde gelegentlich vor, wie ich mich selbst überzeugen konnte. Hier wie sonst so oft können die Grenzen von physiologisch und pathologisch bis zur Unkenntlichkeit verschwimmen.

Daraus mögen Sie weiter für die Praxis die Lehre entnehmen, Leukozytenuntersuchungen womöglich unter Verhältnissen auszuführen, in denen ein besonderes Ausmaß physiologischer Schwankungen nach allen Erfahrungen als ausgeschlossen gelten kann. Das wäre also im Laufe des Vormittags und bei Ausschluß einer größeren, besonders einer eiweißreichen Mahlzeit. Dann können Sie erwarten, daß die Leukozytenzahl entweder ganz niedrig sein oder doch 7—8000 nicht überschreiten wird, daß die Verhältniswerte der einzelnen Zellformen der angegebenen Regel entsprechen und daß keine außergewöhnlichen Zellformen vorhanden sind; dann können Sie also wesentliche Abweichungen von der Regel wirklich als krankhaft betrachten.

Sie dürfen aber auf der anderen Seite die tatsächlich vorhandenen physiologischen Tagesschwankungen nicht für

einen so mächtigen Faktor halten, daß durch sie etwa krankhafte Leukozytenbefunde wesentlich beeinflußt werden. Gegenüber krankhaften Einflüssen von Bedeutung erweisen sich die Vorkommnisse des täglichen Lebens bezüglich der Leukozytenbefunde als schwach und belanglos. Deshalb werden Sie nichts leichter finden, als ein Ausbleiben jeder physiologischen Schwankung bei Erkrankungen, die an sich auf die Leukozytenbildungssysteme sei es im reizenden, sei es im unterdrückenden und lähmenden Sinne einen wesentlichen Einfluß üben, und selbst bei Erkrankungen, welche ohne solche direkten Einflüsse bloß durch allgemeine Kachexie die Reaktionsfähigkeit des Organismus herabsetzen. Sie werden nie sehen, daß die Leukopenie eines Typhus oder einer Perniziosa in den Nachmittagsstunden aufgehoben wird, und nie, daß die Leukozytose einer Pneumonie frühmorgens minder ausgesprochen ist als nachmittags, wenn nicht eben der Krankheitsverlauf selbst an einer Änderung Schuld trägt; ebenso ist bei der schwer pathologischen Beschaffenheit der Blutbildungsorgane bei den Leukaemien und den ihnen zugehörigen Systemerkrankungen, auch wenn die Leukozytenzahl eine niedrige ist, ein Einfluß im Sinne der Tagesschwankungen nicht vorhanden.

Damit schließe ich dieses wichtige Kapitel ab.

24. Vorlesung.

(Das Blut unter physiologischen Verhältnissen — Fortsetzung.)

Wir wenden uns nunmehr einem neuen Gebiete zu: der Würdigung jener Einflüsse, welche der Aufenthaltsort des Menschen auf seinen Blutbefund zu üben vermag durch sein Klima, durch Licht und Dunkelheit, Wärme und Kälte und vor allem durch seine Höhenlage. Auf alle diese Faktoren mit Ausnahme des Höhenklimas komme ich später bei Besprechung der Anaemien noch ganz ausführlich zurück. Ich kann mich also hier darauf beschränken zu sagen, daß sie alle einzeln oder gepaart nicht imstande sind, das Blut eines gesunden erwachsenen Menschen irgendwie wesentlich zu beeinflussen. Sie vermögen vielleicht, wenn sie in früher Kindheit andauernd in ungünstigem Sinne einwirken, die Entwicklung des Menschen zu verzögern und ihn zu einer gewissen Verkümmerung zu bringen; aber auch dann spielt der qualitative Blutbefund die geringste Rolle. Später mögen sie zwar auf das Aussehen des Betreffenden, auf sein subjektives Wohlbefinden und auf sein Nervensystem von Einfluß sein, aber sie sind belanglos für sein Blutbild.

Einfluß des Höhenklimas auf das Blut.

Es bleibt uns also nur der Einfluß der Höhenlage des Aufenthaltsortes auf das Blutbild zu erörtern, und dieser ist allerdings beträchtlich und theoretisch wie praktisch von höchster Wichtigkeit.

1) Ältere Literatur.

Auch diese Frage ist schon vor mehr als 30 Jahren aufgeworfen worden und heute sind zwar die tatsächlichen Verhältnisse annähernd sichergestellt, aber die Art und Weise des Zustandekommens der beobachteten Veränderungen wird noch immer verschieden beurteilt. Zuerst waren es französische Forscher, welche dieser Frage ihre Aufmerksamkeit schenkten. Paul Bert*) sprach 1878 die Vermutung aus, daß die Anpassung von Mensch und Tier an die verdünnte Luft größerer Höhenlagen mit ihrem geringeren Sauerstoff-Partiardruck vielleicht durch eine Vermehrung des Haemoglobin- bezw. Erythrozytengehaltes vermittelt werde. Tatsächlich konnte er einige Jahre später feststellen, daß das Blut von Tieren aus dem südamerikanischen Hochlande (Bolivien) eine größere Sauerstoffkapazität besitze, also wesentlich haemoglobinreicher sei als das Blut der gleichen Tierarten im Tieflande. 1890 teilte dann Viault das Ergebnis von Untersuchungen mit, welche er an sich selbst und seinem Begleiter in Südamerika gemacht hatte. Bei beiden war im Verlaufe von etwa 3 Wochen während einer Reise von Lima nach dem peruanischen Hochlande die Erythrozytenzahl von ursprünglich 5 Millionen (am Meere) auf 7.5—8 Millionen (in einer ungefähren Höhe von 4400 m) gestiegen; der Sauerstoffgehalt des Blutes war der gleiche wie in der Ebene. Später konnte derselbe Forscher in Tierversuchen, bei Kaninchen, die er auf den Pic du Midi (2877 m) gebracht hatte, feststellen, daß im Verlaufe von 15 Tagen die Erythrozytenzahl ganz beträchlich und daß in geringerem Grade auch der Haemoglobingehalt emporgestiegen war. Es wären also nicht, wie Paul Bert gemeint hatte, mehrere Generationen notwendig, um eine Anpassung an die niedrige Sauerstoffspannung der Höhenluft zu erzielen, sondern die Anpassungserscheinungen wären schon nach 2—3 Wochen vollendet. Seit 1891 beschäftigten sich über Anregung Mieschers mehrere Schweizer Forscher mit dieser Frage, am eingehendsten Egger**), der vergleichende Untersuchungen zwischen Basel und Arosa an gesunden und tuberkulösen Menschen anstellte. Dann folgten Untersuchungen in Davos (1560 m) durch Kündig***) und in niedrigeren Lagen, wie Reiboldsgrün (700 m)

*) Eine gute Übersicht der älteren Literatur, der ich anfänglich folge, geben: Schaumann und Rosenquist, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 35, 1898.

**) 12. Kongreß f. inn. Med., Wiesbaden, 1893 u. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. 39. 1897.

***) Korrespondenzblatt f. Schweizer Ärzte, 1897.

durch Wolff und Koeppe*) und in Görbersdorf (560 m) durch v. Jaruntowski und Schröder**). Auch vielfache Tiersuche wurden zuerst von französischen Autoren, dann von den zuletzt Genannten, weiters von Grawitz sowie von Schaumann und Rosenquist teils zum Zwecke der Sicherstellung der Befunde, teils zum Zwecke ihrer Erklärung durchgeführt.

Alle Versuchsergebnisse dieser Zeit zeigen große Übereinstimmung und lassen sich etwa in folgenden Sätzen zusammenfassen: Regelmäßig zeigte sich schon während der ersten 24 Stunden nach Ankunft der Versuchspersonen im Hochgebirge eine Steigerung der Erythrozytenzahl um 600.000 bis zu einer Million. In den nächsten Tagen erfolgt zumeist wieder eine vorübergehende Verminderung und dann ein allmählicher neuer Anstieg bis zu einer annähernd konstant bleibenden Höhe; diese ist zumeist nach 2—3 Wochen erreicht. Der Grad der endgültigen Vermehrung scheint von der absoluten Höhe des gewählten Aufenthaltsortes abzuhängen und ist umso größer, je größer die Höhenlage ist. Die Durchschnittswerte der Erythrozytenzahlen waren z. B. für Christiania (Laache): 4,970.000; für Hohenhonnef (236 m): 5,330.000 (Schröder); für Görbersdorf (560 m): 5,800.000 (Schröder); für Reiboldsgrün (700 m): 5,980.000 (Wolff); für Davos (1560 m): 6,550.000 (Kündig); für Arosa (1800 m) 7,000.000 (Egger); für das peruanische Hochland (4400 m): rund 8,000.000 (Viault). Ähnliche Veränderungen wie die Erythrozytenzahl wies der Haemoglobingehalt auf, doch erfolgte nach Angabe der meisten Autoren der Anstieg langsamer, zumeist erst nach vorübergehender Verminderung, und erreichte keinen so hohen Grad wie die Erythrozytenvermehrung. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, daß nicht alle Autoren Instrumente benützten, welche für die genaue Feststellung hoher Haemoglobinwerte geeignet sind. Nur ganz vereinzelt stehen Angaben, welche eine Vermehrung der Erythrozyten leugnen oder eine Abnahme des Haemoglobingehaltes, bezw. des spezifischen Gewichtes behaupten. Auf die Leukozyten ist bei diesen Arbeiten keine Rücksicht genommen worden.

*) 12. Kongr. f. inn. Med. 1893, Münchn. med. Wochenschr. 1893.
**) Münchn. med. Wochenschr. 1894.

2) Ältere Erklärungsversuche.

Die Streitfrage nach der Erklärung dieser anscheinend sichergestellten Veränderungen im Höhenklima ist beinahe ebenso alt wie die ersten Versuche, welche sie nachwiesen. Nur die ersten französischen Autoren begnügten sich mit der Feststellung, daß es sich um eine Anpassungserscheinung an die niedrigere Sauerstoffspannung der dünnen Höhenluft handle. Schon Miescher und seine Schüler bestrebten sich, diesem Probleme auf den Grund zu gehen. Durch Tierversuche war festgestellt worden, daß bis zu einer Erniedrigung des Luftdruckes auf 410 mm, welche etwa dem Luftdruck in der Höhe des Mont Blanc entsprechen würde, eine Herabsetzung des Sauerstoffgehaltes im Blute nicht besteht; das Blut ist also imstande, sich auch bei relativ sehr niedriger Sauerstoffspannung der Luft mit diesem Gase in dem gleichen Grade zu sättigen wie bei normalem Luftdrucke. Trotzdem sollen sich nach den etwas komplizierten Annahmen Mieschers*), auf die ich nicht eingehen kann, bei niedriger Sauerstoffspannung der Luft Verhältnisse ergeben, welche eine Reizung des Knochenmarkes bedingen und zu einer erhöhten Blutzellenbildung führen. Eine solche erhöhte blutbildende Tätigkeit des Knochenmarkes nahm auch Viault, nahmen alle Schüler Mieschers und die meisten der oben angeführten Autoren als Ursache des Polyglobulie im Höhenklima an. Die Neubildungshypothese herrschte eine Zeit lang unbestritten.

Da trat Grawitz**) mit der Meinung auf den Plan, daß es sich nur um eine scheinbare Zunahme der Blutkörperchen handle, welche durch eine Bluteindickung infolge vermehrter Wasserabgabe des Körpers an die trockene Höhenluft hervorgerufen sei. Später änderte dieser Autor seine Anschauung dahin, daß in Übereinstimmung mit der Auffassung Bunges nicht erhöhte Wasserverluste des Blutes zur Bluteindickung führen, sondern nur ein ungewöhnlich hochgradiger Übertritt von Blutplasma in die Lymphwege und die Gewebe. Grawitz stützte sich bei der Ablehnung der Neubildungshypothese darauf, daß die Vermehrung der Erythrozyten zu rasch erfolge, daß während dieser Zeit, wo in 1—1½ Tagen im ganzen etwa 5 Billionen von Erythrozyten neugebildet werden müßten, keine kernhaltigen Erythro-

*) Korrespondenzblatt für Schweizer Ärzte, 1893.
**) Berl. klin. Wochenschr., 1895, Nr. 33. s. auch Klin. Pathol.d. Blutes, 4. Auflage, 1911.

zyten als Zeichen erhöhter Zellbildung im Blute zu finden seien, und weiters darauf, daß bei der Rückkehr aus dem Höhenklima in tiefere Lagen nach den übereinstimmenden Angaben der Autoren sehr rasch, im Verlaufe von einigen Tagen, die Erythrozytenzahl wieder auf den ursprünglich in dieser Höhe vorhanden gewesenen Wert herabsinkt, ohne daß dabei irgendwelche Störungen als Folgen eines raschen Erythrozytenzerfalles auftreten, etwa Ikterus oder ein stark vermehrter Eisengehalt der Leber. Der Meinung von Grawitz, daß die Zunahme von Erythrozytenzahl und Haemoglobingehalt nicht auf eine vermehrte Blutneubildung zurückzuführen, sondern nur eine scheinbare sei, haben sich dann eine Reihe von Autoren angeschlossen, so die Brüder Zuntz, Schumburg und Löwy*), wenn diese auch zum Teile andere Erklärungen für diese scheinbare Zunahme geben. Lebhaft bekämpft wurde diese Annahme dagegen wieder von Schaumann und Rosenquist, welche auf Grund von Tierversuchen die von Viault und Miescher aufgestellte Neubildungstheorie befürworteten.

5) Liefert die Zählkammer von Zeiss bei niedrigem Luftdruck falsche Werte?

In diesen Streit platzte mit einemmale 1898 die Mitteilung Gottsteins**) hinein, daß er sich überzeugt habe, die Thoma-Zeiss'sche Zählkammer sei in Bezug auf ihre Tiefe vom Luftdruck abhängig; bei hohem Luftdrucke sei sie seichter, gebe also niedrigere Werte, bei niedrigerem Drucke sei sie tiefer und gebe höhere Werte. Die Zellvermehrung im Höhenklima existiere also in Wirklichkeit gar nicht, sondern sie beruhe nur auf einem technischen Fehler des Zählapparates, dessen Deckglas durch den niedrigen Luftdruck der Berghöhen weniger eingebogen wird als durch den höheren Luftdruck in der Tiefebene. Meissen***), der diese Argumentation annahm, erfand auch sogleich eine «Schlitzkammer», welche allerdings vom äußeren Luftdruck ganz unabhängig ist, da hier der Kammerraum mit der umgebenden Luft durch eine in der Objektträgerplatte angebrachte Rinne frei kommuniziert. — Gegen diese scheinbar verblüffende Argumentation haben schon Schaumann und Rosenquist zwingende Einwände erhoben und insbesondere betont, daß ja für den Großteil der Tierversuche, die im wesentlichen die

*) Pflügers Arch. Bd. 63, 1896 u. Bd. 66, 1897.
**) Berl. klin. Wochenschr. 1898, Nr. 20.
***) Münchner med. Wochenschrift, 1898.

gleichen Ergebnisse lieferten wie die Beobachtungen am Menschen, die Bedenken Gottsteins gar nicht in Betracht kommen, weil bei diesen die Zählungen bei ganz normalem Luftdrucke vorgenommen werden. Diese Tierversuche wurden nämlich nicht im Hochgebirge, sondern an dem gewöhnlichen Aufenthaltsorte der Forscher in der Weise durchgeführt, daß das Versuchstier durch verschieden lange Zeit in einer pneumatischen Kammer gehalten wurde, in welcher die Luft bis zu einem bestimmten Barometerstande mittelst einer Luftpumpe verdünnt worden war. Die Blutuntersuchungen an diesen Tieren wurden dann außerhalb der Kammer bei gewöhnlichem Luftdrucke gemacht.

Seither ist diese Frage durch neuere Forschungen längst aus der Welt geschafft worden; insbesondere hat Bürker*) durch exakte instrumentelle Höhenmessungen der Zeiss'schen Kammer bei allen in Betracht kommenden Luftdruckverhältnissen nachgewiesen, daß ein für die Zählresultate belanghabender Unterschied in der Höhe des Kammerraumes überhaupt nicht besteht; ein Deckglas von 0.6 mm Dicke läßt sich durch Luftdruckunterschiede in der in Betracht kommenden Breite überhaupt nicht merklich einbiegen, wenn nicht die ganze Druckänderung urplötzlich mit einemmale erfolgt. Überdies ist auch der Innenraum der Zeiss'schen Kammer nicht völlig dicht von der Außenluft abgeschlossen, weil das Deckglas niemals hermetisch abschließend auf der Unterlage aufsitzt, sondern immer so viel Raum offen läßt, daß eine Druckausgleichung zwischen Außen- und Innenluft möglich ist. Wenn es also auch zum Zwecke der genauen und völlig einwandfreien Auswertung der Befunde in Zukunft notwendig sein wird, für Zählungen der Blutkörperchen in Höhenlagen nur die Bürkersche Zählkammer zu verwenden, so kann doch an der Tatsächlichkeit und annähernden Richtigkeit der alten Befunde kein Zweifel mehr bestehen. Heute steht demnach die Frage wieder so: Ist die wirklich beobachtete Zunahme von Erythrozyten und Haemoglobin im Blute beim Aufenthalte in der Höhenluft bedingt durch gesteigerte Blutbildung im Knochenmark, oder ist die Vermehrung nur eine scheinbare, bedingt durch Eindickung des Blutes?

*) Pflügers Arch. Bd. 105, Münchner med. Wochenschr., 1905, Nr. 6 u. 14.

b) Neue Untersuchungen an Mensch und Tier.

Für die Beantwortung dieser Frage sind nun im Laufe des letzten Jahrzehnts auch noch einige sehr wichtige und mit exakten Mitteln durchgeführte Forschungen hinzugekommen. Vor allem sind die Tierexperimente Abderhaldens*) wegen ihrer Exaktheit hervorzuheben. Er untersuchte gleichartige Tiere in Basel und in St. Moritz bei einem Höhenunterschiede von 1600 m auf den Gehalt ihres Blutes an Erythrozyten, Leukozyten und Haemoglobin und bestimmte dann nach der Tötung ihre Gesamt-Haemoglobinmenge, den Trockenrückstand und Eiweißgehalt des Blutes und den Eisengehalt der Leber. Er fand ausnahmslos bei der Überbringung der Tiere nach St. Moritz eine starke Zunahme von Erythrozytenzahl und Haemoglobingehalt, die beide völlig parallel gingen; der Anstieg erfolgte außerordentlich rasch und die hiebei erreichten Werte blieben während des ganzen Aufenthaltes in der Höhenlage annähernd gleich. Bei Rückbringung solcher Tiere von St. Moritz nach Basel gingen beide Werte wieder parallel zurück, und zwar so rasch, daß der ursprüngliche Baseler Wert in 4—5 Tagen wieder erreicht wurde. Die Gesamt-Haemoglobinmenge im Blute der St. Moritzer Tiere war deutlich, aber nicht viel höher als bei den Tieren in Basel: der Trokkenrückstand und der Eiweißgehalt des Serums waren ebenfalls erhöht. Bei der Zunahme der Erythrozytenzahlen wurden ebensowenig Zeichen einer vermehrten Neubildung wie bei der Abnahme Zeichen eines vermehrten Zerfalles beobachtet. Andere Tieruntersuchungen ergaben, daß an beiden Orten eine Verschiebung in dem Verhältnis von Blutkörperchen- und Blutplasma-Volumen in dem Sinne besteht, daß in St. Moritz das Erythrozytenvolumen größer und das Plasmavolumen kleiner ist als in Basel. Abderhalden nimmt auf Grund seiner Untersuchungen an, daß in größeren Höhen allerdings eine recht mäßig vermehrte Erythrozytenneubildung stattfinde, doch reiche diese nicht aus, um die Veränderungen des Blutbildes in diesen Höhenlagen zu erklären. Diese beruhen vielmehr hauptsächlich auf einer Eindickung des Blutes infolge vermehrter Plasmaabgabe an die Lymphbahnen und die Gewebe; eine Abgabe von einem halben Liter genüge bereits, um alle tatsächlichen Blutbefunde zu erklären.

*) Zeitschr. f. Biologie, Bd. 63, 1902. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 92, 1902. Med. Klinik, 1905, Nr. 9.

Tierversuche in einer pneumatischen Kammer wurden noch von Fiessler[1]) angestellt, der bei niedrigerem Luftdrucke ein Ansteigen sowohl der Leukozyten als der Erythrozyten und des Haemoglobingehaltes und eine Steigerung des spezifischen Gewichtes etwa entsprechend dem Grade der Luftdruckerniedrigung fand. Die Veränderungen beginnen schon 1 Stunde nach Einwirkung des niedrigen Druckes und verschwinden während einiger Tage nach seinem Aufhören. Er sieht die Ursache gleich Bunge, Grawitz und Abderhalden in einer Verringerung des Plasmagehaltes im Blute.

Weiterhin liegen noch Untersuchungen in zweierlei Richtung vor, und zwar zunächst Beobachtungen an Menschen und Tieren bei Aufstiegen im Luftballon, die sich bis zu Höhen von 2000 bis 5000 m erstreckten. Fast überall wurde Vermehrung der Erythrozyten beobachtet, die sich allerdings zumeist in bescheidenen Grenzen bewegt; morphologische Veränderungen, welche auf eine stürmische Blutneubildung schließen ließen, fehlen aber überall, mit Ausnahme einer einzigen älteren Beobachtung von Gaule[2]), der Erythroblasten gefunden haben will. Jolly[3]) und eine ganze Reihe französischer Autoren, dann v. Schrötter und Zuntz[4]) und Abderhalden[5]) stimmen in der Ablehnung dieses Befundes überein. Jolly und seine Mitarbeiter kommen durch Untersuchung von mitgenommenen Tieren zu der Meinung, daß die Vermehrung der zelligen Elemente im peripheren Blute nur durch ungleichmäßige Verteilung im Kreislaufe hervorgebracht sei, da sie im zentralen arteriellen Blute im Gegensatze zu der peripheren Vermehrung eine Verminderung der Erythrozyten feststellen konnten.

Von den so gut übereinstimmenden Ergebnissen aller früheren Forschungen wenigstens zum Teile abweichende Ergebnisse verzeichnen in dem Buche «Höhenklima und Bergwanderungen» Zuntz und seine Mitarbeiter Löwy, Müller und Caspari. Sie konnten bei ihren Untersuchungen auf dem Brienzer Rothorn einen gleich zu Beginn des Aufenthaltes in der Höhe erfolgenden Anstieg der Erythrozytenzahl

[1]) D. Arch. f. klin. Med. Bd. 81, H. 5-6.
[2]) Pflügers Arch. Bd. 89, 1902.
[3]) Soc. de Biol. 1904. Ref. Fol. haemat. I. 12, 1904.
[4]) Pflügers Arch. Bd. 110, 1905.
[5]) Ebenda Bd. 92, 1903.

gegenüber den Befunden in der 500 m hoch gelegenen Ausgangsstation Brienz nicht nachweisen und bezweifeln demnach das Eintreten einer solchen Steigerung gleich nach Erreichung der Höhenlage, während sie einen späteren durch vermehrte Marktätigkeit zu erklärenden Anstieg nicht leugnen. Weiters haben diese Autoren auch Tierversuche gemacht (Vergleiche zwischen Tieren in Bern und auf dem Rothorn), welche mit den sonstigen Befunden anderer Forscher übereinstimmen und eine Vermehrung des Haemoglobins und als besonders bemerkenswerten Befund bei nicht zu alten Tieren, welche längere Zeit auf dem Rothorn verweilten, eine größere Ausdehnung des funktionierenden roten Knochenmarkes ergaben als bei den Berner Kontrolltieren.

Hier möchte ich auch darauf hinweisen, daß der eine von den eben genannten Autoren (Franz Müller) schon vor 10 Jahren*) feststellen konnte, daß sich im Blute der Vena nutritia tibiae bei jungen Hunden kernhaltige Rote, die normalerweise fehlen, nachweisen lassen, wenn man die Tiere sauerstoffarme Luft atmen läßt. Dieser Befund, welcher in den letzten Jahren von Kuhn bei Versuchen mit der Lungensaugmaske bestätigt werden konnte, spricht ebensosehr wie die gerade vorhin angeführten Markbefunde bei den Versuchstieren vom Brienzer Rothorn mit schlagender Kraft zu Gunsten der Neubildungstheorie.

Ich muß jetzt auch noch über weitere neue Befunde der letzten Jahre berichten, welche geeignet erscheinen, die bisherige Meinung von dem Einflusse des Höhenklimas auf das Blut einigermaßen herabzustimmen. — Daß Morawitz und Masing**) gleich Zuntz und seinen Mitarbeiten bei einem wenige Tage währenden Hochgebirgsversuche keine Erythrozyten- und Haemoglobinvermehrung fanden, will nicht viel bedeuten; hier handelt es sich ja sicher hauptsächlich um den Ausdruck von vasomotorischen Einflüssen, die individuell sehr verschieden sein dürften und auch sonst von vielen äußeren Umständen (z. B. Bergkrankheit) abhängen können. Bedeutungsvoll für unsere Zwecke aber ist eine Versuchsreihe, welch Bürker mit drei Mitarbeitern***) vergleichend in Tübingen und im Sanatorium Schatzalpe oberhalb Davos

*) Deutsche Medizinalzeitung. 1901, Nr. 30.
**) Deutsch. Archiv f. klin. Medizin Bd. 98.
***) Verhandlg. des 28. Deutsch. Kongr. f. inn. Medizin. Wiesbaden, 1911.

(Höhenunterschied: 1550 m) mit Hilfe äußerst exakter Methoden ausgeführt hat. Er verwendete seine vom Luftdrucke auch bei brüsken Schwankungen völlig unabhängige Kammer für die Erythrozytenzählung, stellte die Verdünnungen nicht im Schüttelmischer, sondern in einem kleinen Kölbchen her, in das gesondert die exakt abgemessenen Mengen von Blut und Hayem'scher Flüssigkeit gebracht wurden, und die Haemoglobinbestimmungen machte er mit einem genauestens geeichten Spektrophotometer. Man muß also wohl anerkennen, daß diese Untersuchungen exakter ausgeführt wurden als alle früheren, und wird ihnen deshalb eine bedeutende Beweiskraft zuerkennen müssen, obwohl sie sich nur auf vier Versuchspersonen beziehen. Bürker fand nun beim Übergange ins Hochgebirge einen sehr rasch erfolgenden Anstieg der Erythrozyten- und Haemoglobinwerte; dann sanken sie vorüberghend etwas, um sich bald zu dauernder Anpassung wieder zu erheben. Das stimmt also ganz mit den bisherigen Befunden überein — der Unterschied ist aber der, daß das Ausmaß der Erythrozyten- und Haemoglobinerhöhung im Vergleiche zu den sonstigen Angaben ein geradezu verschwindend geringes ist. Die Erythrozytenzahlen nahmen im Durchschnitte um 5%, der Haemoglobingehalt um 7% zu — das sind also Durchschnittswerte, die kaum wesentlich über die Fehlerbreite bei der gewöhnlichen Untersuchungsmethodik hinausgehen. Bürker führt die anfängliche Steigerung auf die «Mobilmachung schon vorhandener Reserven» an Erythrozyten zurück und erklärt die spätere Dauersteigerung durch eine Mehrproduktion von seiten der blutbereitenden Organe — ganz so wie die meisten anderen Autoren; nur ist er der Überzeugung, daß die unzweifelhaft vorhandene Einwirkung des Höhenklimas auf das Blut überschätzt worden sei.

Um diesen letzteren Schluß wirklich mit vollem Rechte ziehen zu können, wird man wohl noch eine bedeutend größere Anzahl von annähernd ebenso exakt durchgeführten Untersuchungen abwarten müssen, denn die individuellen Unterschiede in den Einzelbeobachtungen Bürkers sind ganz bedeutende.

Jetzt will ich auch noch der einzigen Beobachtung Erwähnung tun, welche sich mit den Leukozytenverhältnissen im Höhenklima befaßte, allerdings auch nur bei sehr wenigen

Einzelfällen. Sie rührt von Stäubli*) her und betrifft Gesunde, die in St. Moritz (ca 1800 m) untersucht wurden. Die Leukozyten-Gesamtzahl war völlig normal, dagegen fiel mehrmals ein ganz abnorm hoher Wert der großen einkernigen Leukozyten auf (20, 27 und 29%, absolut 1220 bis 1940 im mm³), während in anderen Fällen hochnormale Werte vorlagen. Die Neutrophilen erschienen einigemale auffällig spärlich; sonst ergab sich nichts Bemerkenswertes. Auch diese Befunde werden erst durch zahlreichere Beobachtungen auf ihre Konstanz und Bedeutung zu prüfen sein.

Vielleicht darf ich zum Schlusse noch auf die Beobachtungen hinweisen, welche Kuhn**) bei Anwendung seiner Lungensaugmaske machte. Auch hier spielt ja schließlich eine Verringerung der Sauerstoffspannung in der Atmungsluft eine Rolle, und tatsächlich haben Kuhn und seine Mitarbeiter im Blute ganz analoge Veränderungen gefunden, wie sie bisher bei Einwirkung des Höhenklimas beschrieben wurden. Leider arbeiteten sie zumeist mit tuberkulösen Kranken. Schon in ganz kurzer Zeit (schon nach einer Stunde) des Gebrauches der Lungensaugmaske trat eine Vermehrung der Erythrozyten bis zu einer Million, eine gleichzeitige Zunahme des Haemoglobins und eine Vermehrung der Leukozyten um etwa 1000 im mm³ auf. Diese Veränderungen bilden sich nach 12—24 Stunden wieder annähernd zurück. Wird die Atmung durch die Maske täglich durch etwa zwei Stunden fortgesetzt, so tritt nach mehreren Tagen oder einigen Wochen an Stelle der ursprünglich «relativen» eine absolute Vermehrung der Blutelemente sein, welche insolange bestehen bleibt, als die Anwendung der Maske fortgesetzt wird, bei deren Wegfall sich aber allmählich wieder ausgleicht. Bezüglich dieser dauernder Veränderungen steht Kuhn völlig auf dem Boden der Miescher'schen Neubildungshypothese; übrigens will er auch schon die so rasch auftretenden anfänglichen Schwankungen wenigstens teilweise durch Mehrausschwemmung von Zellen aus dem Knochenmarke erklären, weil die Leukozytenvermehrung ausschließlich die Neutrophilen betrifft. Mit einem ähnlichen Apparate hat dann Priese***) experimentelle Untersuchungen bei Tieren angestellt, welche ein rasches und

*) Verhandlg. des 27. Deutschen Kongr. f. innere Med. Wiesbaden. 1910.
**) Münchner med. Wochenschr., 1907, Nr. 16 und 35.
***) Zeitschr. f. exper. Path. u. Therapie, Bd. V. 3.

dann lange fortdauerndes Ansteigen der Erythrozyten, ein viel langsameres Ansteigen des Haemoglobingehaltes und zumeist auch eine Vermehrung der Leukozyten ergeben. Nur ein altes Tier verhielt sich refraktär. Auch dieser Autor spricht sich für die Neubildungshypothese aus.

Ich habe jetzt nicht nur das vorliegende Tatsachenmaterial, sondern zum Teile auch schon die daraus gezogenen Schlüsse und daraus abgeleiteten Anschauungen verschiedener Autoren angeführt und möchte jetzt nur noch einmal die wesentlichen Tatsachen und Argumente zusammenfassen, um zu sehen, ob es gelingt, wirklich ein Urteil aus ihnen zu schöpfen.

5) Schlußfolgerungen.

Zunächst unterliegt es keinem Zweifel, daß die herabgesetzte Sauerstoffspannung der Luft die entscheidende Ursache der Blutveränderungen im Höhenklima ist; das beweisen nicht nur die bei einfacher Luftverdünnung durchgeführten Tierversuche und die Versuche mit der Lungensaugmaske, sondern das beweist auch der Versuch von Bence*), welcher dartut, daß die Blutveränderungen im Höhenklima bei Anwendung von Sauerstoffinhalationen ausbleiben. Es unterliegt wohl weiter keinem Zweifel, daß die beim Übergang in die Höhe oder zu Beginn der Experimente mit verdünnter Luft innerhalb weniger Stunden bis einschließlich eines ganzen Tages auftretenden und zumeist sehr bedeutenden Steigerungen der Zellwerte nicht durch momentane Neubildung zu erklären sind; darin müssen wir uns vollkommen Grawitz anschließen. Hier müssen andere Momente eine Rolle spielen. Das Bedürfnis nach einem Mehr von Haemoglobin und von respiratorischer Oberfläche tritt sofort bei Verminderung der Sauerstoffspannung ein — ergo wird sich der Organismus durch jene Mittel helfen, welche ihm rasch zur Verfügung stehen. Ob ein solches Mittel eine ungleichmäßige Verteilung des Blutes und der Blutzellen in verschiedenen Gefäßbezirken darstellt, wie das Foà**) sowohl als Jolly und seine Mitarbeiter annehmen, und ob überhaupt solche vasomotorische Abnormitäten durch Stunden und Tage aufrecht erhalten werden können, das sind Fragen, die ebenso wie die Tatsächlichkeit der dafür sprechenden Befunde an Tieren erst sehr kritisch geprüft müßten. Ich fühle mich nicht berufen, da-

*) Deutsche med. Wochenschr. 1906, Nr. 37.
**) Ref. Fol. haemat. I. 6. 1904,

rüber eine Meinung auszusprechen. Viel mehr Wahrscheinlichkeit scheint mir für die anfänglichen Veränderungen des Blutbildes die von Bunge, Grawitz und Abderhalden vertretene Anschauung zu haben, daß infolge der veränderten Sauerstoffspannung in der Luft und infolge des Bedürfnisses nach einer Vergrößerung der atmenden Erythrozytenoberfläche in der Raumeinheit eine dem Bedürfnis entsprechende Eindickung des Blutes durch Abgabe von Blutplasma an Lymphbahnen und Gewebe erfolge. Ein solcher Zustand läßt sich ohne Schwierigkeit erklären und erklärt seinerseits alle vorliegenden Befunde. Höchstens wäre eine Verbindung beider Möglichkeiten in der Weise denkbar, daß der allererste Ansturm bei plötzlichem Hochsteigen durch lokale vasomotorische Phänomene bekämpft wird, solange, bis ein gleichmäßiger Zustand im ganzen Kreislaufe durch entsprechende Plasmaabgabe herbeigeführt ist.

Aber auch eine solche Bluteindickung kann nach allen sonstigen Erfahrungen über die Physiologie und Pathologie des Kreislaufes nicht für lange Zeit aufrecht erhalten werden, sie kann also nicht herangezogen werden zur Erklärung der dauernden Polyglobulie der Gebirgsbewohner. Da bleibt meines Erachtens für den einfach nüchtern und logisch denkenden Menschen kein anderer Ausweg, als die Annahme, daß das Bedürfnis nach mehr Erythrozyten und Haemoglobin allmählich durch vermehrte Erythrozytenbildung von seiten des Markgewebes befriedigt wird. Es sprechen auch mehrere Anzeichen in den erhobenen Befunden dafür, daß dem so sei. Zunächst sinkt nach mehreren Angaben der Erythrozyten- und Haemoglobinwert nach einem ersten Anstieg wieder für kurze Zeit beträchtlich: gewiß, weil die Eindickung nachläßt und eine Neubildung in dem Ausmaße, um das Defizit voll zu decken, noch nicht vorhanden ist; und dann steigen Erythrozyten- und Haemoglobinwert langsam wieder an und erreichen in 2—3 Wochen neuerlich einen gewissen Hochstand, den sie dann beibehalten. Vielleicht ist auch an dem langsamen Ansteigen der Haemoglobinwerte im Vergleiche zu den Erythrozytenzahlen, das viele Autoren angeben, etwas Wahres, wenn man auch den Haemometern berechtigtes Mißtrauen entgegenbringen muß. Dieser Befund wäre ganz leicht zu erklären durch minderen Haemoglobingehalt der neugebildeten Erythrozyten, wie das auch sonst der Fall ist, wenn dem

Organismus nicht außergewöhnlich reiche Eisendepots zur Verfügung stehen. Ein solcher langsamer Neubildungsprozeß kann sehr wohl vorkommen, ohne daß Erythroblasten und sonstige unreife Elemente in den Kreislauf gelangen. Daß übrigens bei besonders geeigneter Untersuchungsmethode in den Knochenmarksvenen selbst unter analogen Verhältnissen auch kernhaltige Rote gefunden worden sind, möge hier nochmals erwähnt sein. Ist einmal die Erythrozytenbildung auf das höhere Ausmaß eingestellt, so erfordert die ständige Erhaltung der größeren Zahl dann keine besondere Anstrengung des Markgewebes mehr, und auch dafür wird dann leicht gesorgt werden können, daß alle Erythrozyten das normale Maß an Haemoglobin enthalten.

Umgekehrt wie die Zellzunahme wird sich bei der Rückkehr zu normalem Luftdruck die Abnahme der Erythrozyten- und Haemoglobinwerte vollziehen. Der Organismus braucht nicht mehr so viel Erythrozyten als bei niedrigem Luftdruck — deshalb wird er sie aber doch nicht gleich alle auf einmal zerstören. Die Lebensdauer der Erythrozyten ist ohnedies nur eine kurze — man hat sie auf 3—4 Wochen berechnet — es wird also leicht sein, einerseits durch vorübergehende Mehraufnahme von Plasma aus Lymphgefäßen und Geweben, andererseits durch Einschränkung der Zellieferung seitens des Knochenmarkes allmählich den Ausgleich herbeizuführen, ohne daß ein stürmischer Mehrabbau von Erythrozyten erfolgt. Tatsache ist ja auch, daß die Erythrozyten- und Haemoglobinwerte langsamer abnehmen als sie angestiegen waren, und daß sie sich oftmals längere Zeit noch etwas höher halten als vor dem Übergange in die Höhenluft.

Meine Auffassung ist also für die Dauerveränderungen während eines längeren Aufenthaltes in verdünnter Luft im wesentlichen die Annahme der Neubildungshypothese, während ich meine, daß beim Anstieg und während und nach dem Abstiege eine entsprechende Regulierung der Gefäßinnervation und des Wasserhaushaltes zwischen Blut und Geweben zur Herstellung eines einstweiligen Ausgleiches herangezogen werden.

Mag auch diese Erklärung immerhin noch als hypothetisch bezeichnet werden, so steht für die Praxis doch die Tatsache fest, daß mit der Höhenlage des Aufenthaltsortes ungefähr in gleichem Sinne Erythrozytenzahl und Haemoglobingehalt wachsen, und das ist für die Beurteilung

physiologischer Blutbefunde von größter Wichtigkeit. Einen annähernden Anhaltspunkt für die in verschiedenen Höhen etwa zu erwartenden Zahlen habe ich Ihnen durch die oben mitgeteilte Zusammenstellung gegeben; aber das sind natürlich auch nur rohe Durchschnittswerte, und eine weitergehende Schematisierung halte ich für völlig unzulässig, umsomehr, als nach den Beobachtungen von Bürker über die Genauigkeit der absoluten Zahlenwerte Zweifel gehegt werden können. Die anfänglich angeführten Normalwerte bis zu $5\frac{1}{2}$ Millionen Erythrozyten und entsprechendem Haemoglobingehalte dürfen wir aber jedenfalls nur bei Aufenthaltsorten bis zu 300 oder höchstens 400 m Seehöhe als gültig betrachten.

Die Geschlechtsunterschiede im Blutbefunde. Einfluß von Menstruation, Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett.

Nun komme ich zu einem letzten großen Abschnitt in der Blutphysiologie, nämlich zur Besprechung der Unterschiede des Blutbefundes zwischen Mann und Weib, welche teils dauernde Abweichungen darstellen, teils zeitweilige Schwankungen, letztere ausschließlich beim Weibe und im Zusammenhange mit besonderen physiologischen Äußerungen seiner Geschlechtstätigkeit, mit Menstruation, Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett. Auch diese Verhältnisse haben eine so große praktische Wichtigkeit, daß ich sie eingehend erörtern muß.

A. Die dauernden Unterschiede des Blutbefundes bei Mann und Weib.
1. [illegible]

Die dauernden Unterschiede zwischen dem Blute von Mann und Weib bestehen der Hauptsache nach in einer größeren Erythrozytenzahl, einem höheren Haemoglobin- und Trockenrückstandsgehalt und dementsprechend einem höheren spezifischen Gewichte des männlichen Blutes gegenüber dem weiblichen. Ich habe auch diese Unterschiede schon wiederholt andeutungsweise erwähnt und in der eingangs gegebenen Zahlenaufstellung über das normale Blut zur Geltung gebracht, insoferne als dort (die Leukozytenwerte natürlich ausgeschlossen) immer die niedrigeren Werte bis zum Mittel dem weiblichen, die Werte vom Mittel aufwärts dem männ-

lichen Geschlechte als Regel zugehören. Ich betone aber nochmals, daß es sich wiederum nur um Zahlen handelt, die Geltung haben als Durchschnittswerte aus einem großen Untersuchungsmaterial, die aber nicht in jedem einzelnen Falle zutreffen müssen. Jede normale Frau hat das volle Recht, auch die physiologischen Höchstwerte aufzuweisen; nicht umgekehrt aber der Mann, wenn er als völlig normal gelten will, das Recht, die unter dem Mittelwerte liegenden niedrigen Zahlen zu haben. Im Einzelfalle spielen da die früher erwähnten konstitutionellen Momente die Hauptrolle.

2) Erklärungsversuche.

So sehr im allgemeinen die angeführte Tatsache als sicher anerkannt wird, so wenig übereinstimmend sind die dafür gegebenen Erklärungen. Ganz gewiß ist nur soviel, daß nicht die normale menstruelle Blutung des geschlechtsreifen Weibes die Ursache der niedrigeren Zahlenwerte bei ihm darstellt, daß also in der Menstruation gewöhnlich ein «anaemisierender» Faktor nicht gesehen werden kann. Ich komme darauf gleich noch ausführlicher zurück. Ich muß vielmehr in dieser Frage wenigstens teilweise den Standpunkt von G r a w i t z einnehmen, daß die niedrigeren Durchschnittswerte im Blute nicht ausschließlich eine Folge sexueller Vorgänge, sondern zum Teile auch der Ausdruck der zumeist doch zarteren Konstitution im Vereine mit der geringeren Muskeltätigkeit und körperlichen Arbeitsleistung des Weibes sind, welche Momente alle unter gewöhnlichen Verhältnissen und wieder im Durchschnitte genommen doch als Tatsache außer Frage stehen. Ich meine dementsprechend auch, daß die Geschlechtsunterschiede im Blute noch geringer ausfallen würden als sie ohnehin schon sind, wenn man Untersuchungsreihen an Frauen und Männern von annähernd gleichem Ernährungszustande, die auch unter gleichen Bedingungen eine gleiche Arbeit zu leisten haben, durchführen wollte. Allerdings wird auch dann eine Übereinstimmung nicht zu erzielen sein, weil nun einmal das weibliche Geschlecht im Durchschnitte zarter gebaut und muskulär minder entwickelt ist; diese Konstitutionsunterschiede würden sich auch dann gewiß noch immer zur Geltung bringen. Und diese konstitutionelle Komponente dürfte allerdings mit der Geschlechtsfunktion, wahrscheinlich mit der internsekretorischen Tätigkeit der Ovarien in Zusammenhang stehen.

Es ist jedenfalls als belangreich hervorzuheben, daß die vollen Geschlechtsunterschiede erst mit der Entwicklung

der sekundären Geschlechtscharaktere, also zur Zeit der Geschlechtsreife völlig klar zu Tage kommen und nach Abschluß derselben, d. h. nach dem Klimakterium des Weibes, wieder in den Hintergrund treten. Bezüglich der Kinder heben die meisten Untersucher hervor, daß wesentliche und halbwegs konstante Unterschiede zwischen den beiden Geschlechtern nicht bestehen. Allerdings liegen auch einzelne gegenteilige Beobachtungen vor: die schon erwähnte Mitteilung Viereck s, daß männliche Neugeborene im Durchschnitt um etwa 400.000 Erythrozyten mehr aufweisen als weibliche, und jene von Stameni*), daß das Blut männlicher Neugeborener um etwa 2% weniger Wasser enthalte als jenes der weiblichen. Für das spätere Kindesalter wird meines Wissens übereinstimmend die Gleichheit der Blutbefunde bei Knaben und Mädchen hervorgehoben. Obwohl also die klinischen Beobachtungen mit aller Sicherheit dafür sprechen, daß die Ovarien offenbar vermöge der Produkte ihrer inneren Sekretion auf die Blutbildungsorgane ebenso wie auf den Körperbau, den Fetthaushalt und das Nervensystem einen wesentlichen Einfluß auszuüben vermögen, ist es doch bisher experimentell nicht gelungen, die Art dieser Einwirkung festzulegen. Breuer und v. Seiller**) haben z. B. in außerordentlich sorgfältigen Untersuchungen bei Hündinnen im Alter von 6—10 Monaten durch Kastration konstant eine gleichmäßige Abnahme von Haemoglobin und Erythrozyten erzielt, eine Zunahme dieser Werte dagegen bei supravaginaler Amputation des Uterus. Im vollen Gegensatze hiezu machte wieder Pinzani***) die Beobachtung, daß nach der Kastration sowohl Haemoglobingehalt als Erythrozytenzahl und Trokkenrückstand so beträchtlich zunehmen, daß Beobachtungsfehler als ausgeschlossen gelten müssen: die Steigerung der Erythrozytenzahl betrug z. B. im Durchschnitte über 900.000 im mm^3. Mag also diese Frage noch ihrer experimentellen Lösung harren, so müssen wir doch wenigstens das eine als sichergestellt betrachten, daß die Ovarien durch ihre interne Sekretion und durch die Beziehungen, welche zwischen ihnen und den anderen Drüsen mit innerer Sekretion bestehen, imstande sind, einen entscheidenden Einfluß auf den Stoffum-

*) Ref. Fol. haem. I, 9, 1904.
**) Arch. f. exp. Pathol. Bd. 50, H. 3-4.
***) Ref. Fol. haem. I, 9, 1904.

satz des ganzen Organismus und auf die funktionelle Betätigung gar mannigfacher Organe auszuüben, und daß zu diesen auch das Blutbildungssystem gehört.

3) Die angebliche «Inhomogenität» des Blutes beim Weibe.

Ein paar Worte muß ich noch über das Verhalten der Leukozyten beim Weibe sagen, nur deshalb, weil von einem dänischen Beobachter, Kjer Petersen*), die Behauptung aufgestellt wurde, die Leukozytenzahl des Weibes schwanke im Gegensatze zu jener des Mannes, die mehr konstant sei, in außerordentlichem Maße, und zwar zwischen 3000 und 24.000, wobei bald nacheinander entnommene Bluttropfen sehr große Unterschiede aufweisen. Schon Thomsen**) hat auf Grund zahlreicher eigener Kontrolluntersuchungen die Unrichtigkeit dieser Behauptung nachgewiesen und die Meinung ausgesprochen, daß die erstgenannten Untersuchungsergebnisse auf einer fehlerhaften Methodik beruhen müssen. Ich kann auf Grund von Untersuchungen, welche ich vor Jahren auf meiner Abteilung durchführen ließ, nur die gleiche Überzeugung aussprechen. Gewiß ist es häufig, daß Frauen stärker nervös reizbar, überempfindlich sind, gewiß werden solche Frauen, wie schon früher hervorgehoben wurde, auch eine besonders lebhafte leukozytäre Reaktion auf alle möglichen Einflüsse hin aufweisen, aber von Schwankungen der angegebenen Art und Ausdehnung kann keine Rede sein.

B) Einfluß der Menstruation auf den Blutbefund.

Und nun komme ich zu den durch zeitweilige Geschlechtsfunktionen beim Weibe hervorgebrachten Schwankungen und Veränderungen des physiologischen Blutbildes. Da wäre zunächst die Menstruation zu besprechen, über deren Bedeutung für den Blutbefund die Vorstellungen in Ärztekreisen durchaus unklar zu sein scheinen. Vor allem muß ich nochmals hervorheben, daß die Blutung bei der normalen Menstruation absolut nicht die Bedeutung einer anaemisierenden Schädlichkeit haben kann, da der Blutverlust an sich viel zu gering dazu ist und, wenn er überhaupt einen Einfluß hätte, nur im gegenteiligen Sinne, nämlich anregend auf die Blutbildung zu wirken vermöchte. Es sprechen aber alle Beobachtungen dafür, daß er überhaupt keine Bedeutung hat. Dagegen sind immerhin bemerkenswerte Schwankungen der Erythrozyten- und Haemoglobinwerte um die Zeit der

1) Allgemeines.

*) Inaug.-Diss. Kopenhagen u. Beiträge zur Klinik der Tuberkulose, Bd. I. Suppl. (Fol. haem. III. 9, 1906).

**) Dänisch, Ref. Fol. haem. V. 5, 1908.

Menstruation beobachtet worden, welche teils kongruente, teils inkongruente Erhöhungen und Senkungen dieser Zahlen betreffen und einen gewissen Zusammenhang mit den die Ovulation begleitenden Erscheinungen im Bereiche des Nervensystemes erkennen lassen.

Alle Begleiterscheinungen der Menstruation lassen nach Goodmann*) einen wellenartigen Verlauf erkennen, wobei der Wellenberg den Tagen der Ovulation entspricht und demgemäß der menstruellen Blutung regelmäßig um einige (4—7) Tage vorausgeht. Diese prämenstruelle Zeit wird als eine Periode erhöhter vitaler Energie bezeichnet mit gesteigertem Blutdruck, erhöhter Wärmeproduktion und vermehrter Harnstoffausscheidung; während ihrer Dauer treten auch sehr häufig bei nicht völlig gesunden Frauen teils als nervös zu bezeichnende, teils organisch bedingte Beschwerden auf, welche letzteren etwa von Organveränderungen herrühren, die noch nicht völlig ausgeheilt sind, in der übrigen Zeit aber beschwerdelos verlaufen. So tritt nach verschiedenen Beobachtungen (Riebold, Lenhartz**) während der prämenstruellen Zeit bei Tuberkulösen und anderweitig Kranken leicht Fieber auf, habituelle Obstipation und nervöse Magen-Darmstörungen machen sich stärker geltend, mitunter kommt es zu Melancholie oder doch zu mehrtägiger Niedergeschlagenheit, und Paltauf hat die Beobachtung gemacht, daß Frauenselbstmorde meistenteils bei nicht ruhendem Genitale, also um die gleiche Zeit erfolgen. Auch diese verschiedenartigen Störungen werden mit Einflüssen der inneren Sekretion der Ovarien, die unmittelbar vor der Reifung des Graaf'schen Follikels am stärksten sein dürfte, in Zusammenhang gebracht.



Was nun im besonderen die Blutveränderungen zur Zeit der Menstruation betrifft, so lagen bis vor kurzem nur vereinzelte und nicht systematische Untersuchungen vor, aus denen irgendwelche Schlüsse zu ziehen nicht möglich war. Ich führe nur an, daß Reinert sowohl als Schwinge, welche allerdings nur bei je zwei Frauen vor, zum Teile während und jedenfalls wieder nach der Menstruation das Blut untersuchten, niemals eine sichere Verminderung der Erythrozyten- und Haemoglobinwerte während und nach der Menstruation

*) Zit. nach Anna Pölzl, Wr. klin. Wochenschr., 1910, Nr. 7, wo auch weitere Literaturangaben zu finden sind.
**) Zit. ebendort

feststellen konnten, sondern lediglich innerhalb der Fehlergrenzen schwankende Werte fanden. Hayem hingegen und Reinl bemerkten eine Verminderung beider Werte während der Menstruation und eine Wiederzunahme nach ihr. Schmaltz hat schon während der Menstruation eine Vermehrung der Blutdichte gefunden. — Ebenso wechseln die Leukozytenbefunde. Die meisten Autoren sprechen von einer leichten Zunahme und Hayem beziffert diese auf 1000 bis 2000 im mm³. Andere Forscher, unter ihnen Schwinge, haben keine nennenswerten Abweichungen gefunden. Auch bezüglich der Mischungsverhältnisse der einzelnen Leukozytenarten konnte Carstanjen, der einzige, der verläßliche Zählungen der Verhältniswerte vornahm, zu keinem übereinstimmenden Ergebnisse gelangen. Er untersuchte fünf gesunde Frauen vor, während und nach der Menstruation, fand beträchtliche Schwankungen in den Verhältniswerten der einzelnen Leukozytenarten, aber Schwankungen von geradezu entgegengesetzter Richtung in den verschiedenen Fällen. Ausführlichere und systematischere Untersuchungen machte anscheinend zum erstenmale Ricca-Barberis*) in Turin. Er fand, daß 6—7 Tage vor Eintritt der Menstruation eine bedeutende Herabsetzung der Haemoglobinmenge bei gleichbleibender Erythrozytenzahl erfolgt; auch das spezifische Gewicht sinkt, die Leukozytenzahl ist verschiedenartig erhöht, mehr durch Zunahme der Lymphozyten als der Neutrophilen. Die Eosinophilen schwanken unregelmäßig. Zu Beginn der Menstruation steigt das Haemoglobin wieder an, um aber gegen Ende der Blutung neuerlich zu sinken; jetzt sinkt jedoch die Erythrozytenzahl im gleichen Maße mit. Auch die Leukozytenzahl fällt wieder ab. Von Untersuchungen über die Zeit nach der Menstruation fehlt ein Bericht. Die gleichen Veränderungen wie um die Zeit der Menstruation treten auch bei ausbleibender Blutung und bei Schwangeren zu jener Zeit ein, zu welcher die Menstruation hätte erfolgen sollen. Sie haben also nichts mit der Blutung zu tun, sondern hängen mit der Ovulation und den um diese Zeit in den Eierstöcken vorgehenden Veränderungen zusammen.

Eine zweite ausführliche Studie über diesen Gegenstand lieferte neuestens Anna Pölzl. Sie fand regelmäßige

*) Archivio per le Scienze Mediche Bd. 29. Nr. 8. 1905; Ref. Fol. haemat. III. 2, 1906.

Veränderungen in den Zahlenverhältnissen des Blutes (nur Erythrozyten und Haemoglobin wurden untersucht); aber sie waren nicht gleichartig. Am häufigsten zeigte sich einige (mindestens zwei) Tage vor Eintritt der Menstruation ein sehr bedeutender Anstieg der Erythrozytenzahl, selbst um 1 bis 1 1/2 Millionen. Der Höhepunkt dieses Anstieges ist meistenteils 2—4 Tage vor Eintritt der Blutung erreicht; einen bis zwei Tage vor diesem Zeitpunkte und nur ausnahmsweise erst zugleich mit ihm erfolgt ein Abfall der Erythrozytenzahl, der mitunter eben so stark ist wie der Anstieg, mitunter geringer, und regelmäßig folgt sogleich nach der Menstruation ein neuer Anstieg, der gewöhnlich die Höhe des prämenstruellen nicht erreicht; erst dann kommt der Ausgleich. — Die Haemoglobinwerte (bestimmt nach Sahli) bewegen sich aber nicht parallel den Erythrozytenzahlen, sondern zeigen nur geringe Schwankungen, die mitunter gerade entgegengesetzt der Erythrozytenkurve verlaufen können. — Von diesem häufigsten Typus werden einzelne Abweichungen beobachtet, so Geringfügigkeit des prämenstruellen und stärkeres Hervortreten des postmenstruellen Erythrozytenanstieges. A. Pölzl bringt diese Schwankungen ebenso wie alle übrigen Störungen im Bereiche der «Wellenbewegung» zur Zeit der Menstruation mit den Vorgängen im Ovarium in Zusammenhang, wie ich das früher ausgeführt habe. Sie kann aber über die Mechanik des Zustandekommens der Veränderungen, insbesondere wegen der Dissoziation von Erythrozyten- und Haemoglobinwerten zu keinem sicheren Schlusse kommen, neigt jedoch der Ansicht zu, daß eine durch Vorgänge der inneren Sekretion erzeugte Reizung des Markgewebes die Ursache sein könnte.

2) Erklärungsversuche.

Weitere Untersuchungen über diese Frage liegen bisher nicht vor, und aus den vorhandenen kann ich auch nicht zu weiteren Schlüssen gelangen als Ricca-Barberis und Pölzl, umsoweniger, als die Ergebnisse der Untersuchungen dieser beiden Autoren einander größtenteils widerstreiten. Die größte Schwierigkeit für eine Klärung bietet die in beiden Untersuchungsreihen vermerkte Disharmonie zwischen Erythrozyten- und Haemoglobinwerten, und gerade dieser wegen halte ich vor der Ableitung von Schlußfolgerungen noch die Vornahme neuer Untersuchungen für notwendig, weil ich von einem schwer zu überwindenden Mißtrauen gegen unsere Haemometer und ihre Anwendungsweise erfüllt und solche

Unstimmigkeiten physiologischer Befunde immer auf Unzuverlässigkeit der Methoden bezw. der Apparate zurückzuführen geneigt bin. Sicher ist ja jedenfalls, daß längerdauernde Veränderungen des Blutbildes durch die normale Menstruation nicht gesetzt werden; aber wenn auch nur die von Pölzl beschriebenen zeitweiligen Schwankungen zu Recht bestehen, so sind sie schon für die Beurteilung des Blutbilds bei geschlechtsreifen Frauen von großer Bedeutung, umsomehr, als die Reaktion eine individuell sehr verschiedene zu sein scheint. Offenkundig tragen ja an diesen und anderen Begleiterscheinungen der Menstruationsperiode die Vasomotoren die ausschließliche oder doch wenigstens die Hauptschuld; und jeder von uns weiß wohl, wie außerordentlich verschieden deren Ansprachsfähigkeit und wie quantitativ und qualitativ verschieden deren Reaktion namentlich bei Frauen ist. Wir werden also große individuelle Unterschiede ohneweiters begreiflich und natürlich finden; immerhin muß möglichst viel Tatsachenmaterial zusammengetragen werden, da die Feststellung der in Betracht kommenden Möglichkeiten und Wahrscheinlichkeiten sowie ihrer Grenzen für die Beurteilung der Blutbefunde bei geschlechtsreifen Frauen in Bezug auf ihre physiologische oder pathologische Bedeutung von der allergrößten Wichtigkeit ist. Ich kann auch A. Pölzl nur beistimmen, wenn sie sagt, es müsse in Erkenntnis der menstruellen Schwankungen gefordert werden, daß bei Blutbefunden, welche sich auf geschlechtsreife Frauen beziehen, immer das Zeitverhältnis zur Menstruationsperiode angegeben werde.

Von weit einschneidenderen Folgen für das Blutbild des Weibes als die Menstruation sind ohne Frage Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett.

C) Einfluß von Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett auf den Blutbefund.

Diese Zustände im Geschlechtsleben der Frau haben auch bezüglich des Blutes schon außerordentlich früh, zu Zeiten, wo von einer Blutuntersuchung nach unseren heutigen Begriffen noch gar keine Rede sein konnte, die Aufmerksamkeit der Ärzte in Anspruch genommen, und es entstanden auf Grund mangelhafter oder unrichtiger Beobachtungen Anschauungen und Schlagworte, die zum Teile bis in die neueste Zeit Geltung behielten oder doch trotz besserer Untersuchungen mit entgegengesetzten Ergebnissen immer wieder an die Oberfläche kamen. Wir werden also hier ganz besonders gezwungen sein, an vielen Angaben, namentlich aus früherer Zeit, strenge Kritik

zu üben und hie und da eine tief eingewurzelte Anschauung ganz nüchtern als völlig unberechtigt und unhaltbar zurückzuweisen.

1) Ältere Anschauungen darüber. «Plethora» u. «Chloranaemie» der Schwangeren.

Wie Payer*) in seiner das historische Material ganz außerordentlich sorgfältig zusammenstellenden Arbeit ausführt, reichen die Betrachtungen über Blutveränderungen während der Schwangerschaft bis auf Hippokrates zurück. Dieser meint, die Menstruation bleibe während der Schwangerschaft aus, weil das Kind alles Blut für seine Entwicklung in Anspruch nimmt. Später sah man in diesem Ausbleiben der menstruellen Blutung die Ursache für eine «Plethora» der Schwangeren. Dann fand man vermehrte Speckhautbildung des Blutes und eine zarte milchige Trübung des Serums durch Beimengung einer feinsten Fettemulsion. Außerordentlich fleißig beschäftigte sich im vorigen Jahrhundert Nasse mit dem Blute der Schwangeren, indem er bei 82 solchen Frauen das Aderlaßblut untersuchte. Er fand eine Vermehrung des Fibrins vom 6. Schwangerschaftsmonate an, eine deutliche Zunahme der Leukozytenzahl, eine Verminderung des Haemoglobins und des Eisengehaltes und eine vom 2. bis zum 6. oder 8. Monate steigende, dann aber wieder zurückgehende, im ganzen mäßige Herabsetzung des spezifischen Gewichtes des Blutes und in den letzten 3 Wochen auch eine Herabsetzung des spezifischen Gewichtes des Serums. Er meint, daß die Blutbeschaffenheit bei Schwangeren jener nach schweren Blutverlusten entspreche. Andere, namentlich französische Autoren fanden auch noch eine Herabsetzung der Erythrozytenzahl, und so entwickelte sich im Gegensatze zu der früheren Lehre von der Plethora eine zweite, nicht minder unberechtigte Lehre von der Chloranaemie der Schwangeren. Cazeux und Scanzoni waren die Hauptvertreter dieser zweiten Irrlehre, Kiwisch fügte zur Chloranaemie noch eine seröse Plethora (seröse Polyhaemie). Auch Virchow beteiligte sich an der Diskussion dieser Fragen, anerkannte eine Vermehrung des Wassergehaltes des Blutes unter Verminderung des spezifischen Gewichtes, eine Fibrin- und Fettvermehrung und die Zunahme der Leukozyten, verwarf aber die seröse Plethora. Nach seinen Anschauungen beruht die von Monat zu Monat sich steigernde Zunahme der Leukozytenzahlen auf einer erheblichen Vergrößerung der Inguinal- und Lumbaldrüsen.

*) Arch. f. Gynaekologie, Bd. 71, 1904, siehe dort die im folgenden zitierte Literatur.

Ich übergehe jetzt eine große Zahl von Beobachtungen und Anschauungen und wende mich gleich den Untersuchungen zu, welche bereits mit modernen Hilfsmitteln angestellt wurden.

2) Moderne Untersuchungen und ihre Ergebnisse.

a) Erythrozyten, Haemoglobin und Dichte.

Diese ergaben zunächst einen energischen Widerspruch gegen die Lehre von der Chloranaemie der Schwangeren. Während einige Autoren (F e h l i n g, M e y e r) noch eine geringgradige Herabsetzung des Farbstoffgehaltes nach Fleischl vorfanden, konnten andere Untersucher normale Werte oder sogar eine leichte Zunahme gegenüber dem Durchschnittswerte bei nichtschwangeren Frauen feststellen. R e i n l fand zwar öfters niedrigere Werte für Erythrozyten und Haemoglobin als in der Norm, doch gingen beide Werte einander parallel; in anderen Fällen bestand überhaupt keine Verminderung. Ähnliche Befunde erhob D u b n e r, der weiters eine Verminderung von Haemoglobin und Erythrozytenzahl in den ersten Tagen des Wochenbettes feststellte, umso stärker, je bedeutender der Blutverlust und je schwächlicher das Individuum war. Im weiteren Verlaufe des Wochenbettes fand er dann ein von Tag zu Tag fortschreitendes Steigen der Erythrozyten- und Haemoglobinwerte. S c h r ö d e r endlich kam zu der Meinung, daß im Durchschnitte sogar eine Steigerung der Erythrozyten- und Haemoglobinwerte während der Schwangerschaft bestehe, welche Steigerung erst durch die Entbindung unterbrochen werde; sie sei durch eine der Hypertrophie verschiedener anderer Organe während der Schwangerschaft entsprechende gesteigerte Tätigkeit der Blutbildungsstätten bedingt. Aber auch er hatte bei einer Minderzahl von Frauen Werte gefunden, welche unter dem Mittel für nichtschwangere Frauen standen. B e r n h a r d sowohl als L e b e d e f f kommen zu der Meinung, daß die Schwangerschaft nur bei schwächlichen Individuen eine anaemisierende Wirkung ausübe, daß hingegen bei kräftigen Frauen die Werte der Erythrozyten und des Haemoglobins sich namentlich gegen das Ende der Schwangerschaft zu steigern. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangt auch W i l d: Die Mehrzahl der Frauen hat eine Zunahme beider Werte während der Schwangerschaft, die Geburt bringt eine vorübergehende Herabsetzung mit sich, im Wochenbette aber erfolgt ein ziemlich rascher Wiederanstieg. P a y e r selbst endlich kommt auf Grund seiner eigenen Untersuchungen zu dem Ergebnisse, daß das Blut der Schwangeren sich als ein

solches mit einer normalen Zahl roter Blutkörperchen und mit normalem Haemoglobingehalte darstellt. — In sorgfältigen Untersuchungen kam auch Möllenberg*) zu dem Ergebnis, daß bei 29 von seinen 42 Fällen in der Schwangerschaft eine Zunahme der Erythrozytenzahl bis zu 900.000 auf den mm³ stattfand, während zwölf Fälle eine Verminderung zeigten, und daß bei 37 von diesen Fällen eine Steigerung des Haemoglobingehaltes auftrat, während vier unverändert blieben und nur einer eine Abnahme erkennen ließ. Auch Zangemeister**) fand einen um etwa ½ Million höheren Durchschnittswert für Erythrozyten bei schwangeren Frauen gegenüber nichtschwangeren.

Außer Erythrozytenzahl und Haemoglobingehalt fanden, wie bereits erwähnt, auch noch das spezifische Gewicht des Blutes und seine Leukozytenzahl eingehende Beobachtung, in neuerer Zeit auch seine molekulare Konzentration. Bezüglich des spezifischen Gewichtes sind wohl noch immer die Arbeiten Nasses die genauesten und maßgebendsten. Er fand als Durchschnittswerte bei gesunden Frauen ein spezifisches Gewicht des Gesamtblutes von 1055.3, des Serums von 1026.3; bei Schwangeren hingegen beobachtete er vom zweiten bis sechsten Monate einen Durchschnittswert von 1052, vom sechsten bis achten Monate 1049.7, im neunten Monate 1051.3, bei Kreißenden 1053.3 für das Gesamtblut. Die Dichte des Blutserums bestimmte er bei Schwangeren im Mittel mit 1025.4. Lebedeff fand als Regel eine Herabsetzung des spezifischen Gewichtes bis zu einem Mittelwerte von 1047. Blumreich dagegen beobachtete Werte von 1049—1052, wobei sein Normalwert für Frauen mit 1051 bestimmt wurde. Zangemeister fand trotz der hohen Erythrozytenzahlen das Plasma der Schwangeren spezifisch leichter, also wasserreicher als normal und sprach von einer Hydroplasmie. Auch Payer fand im Aderlaßblute von drei Fällen eine bedeutende Herabsetzung des spezifischen Gewichtes des Gesamtblutes und des Serums gegenüber der Norm. In dieser Frage also gibt es beinahe keinen Widerspruch; aber das ist auch so ziemlich die einzige.

*) Molekulare Konzentration [illegible]

Schon bezüglich der molekularen Konzentration bestehen wieder Gegensätze in den Befunden: Ein Teil der Auto-

*) Dissertat. Halle 1901, s. Heymann, Fol. haem. III, 1, 1906.
**) Zeitschr. f. Geburtshilfe u. Gynaekologie, Bd. 49, 1903.

ren (Krönig und Fürth[1]), Zangemeister, Scipiades und Farkas[2]) u. a.) fanden eine herabgesetzte osmotische Konzentration. Payer und einige andere fanden sie normal. Alle Abweichungen, die gefunden wurden, sind minimal, indem die Gefrierpunkts-Erniedrigung kaum um einige $\frac{1}{100}$° C vom normalen Durchschnitte (—0 56° C.) abweicht; sie sind sonach wohl ohne jeden Belang; auch wurde zumeist ein vollkommenes oder annäherndes osmotisches Gleichgewicht zwischen mütterlichem und fötalem Blute festgestellt.

Von einigen Autoren wurden auch Alkaleszenzprüfungen angestellt, allerdings mit recht verschiedenen Methoden. Lebedeff und Blumreich fanden eine ausgesprochene Erhöhung der Alkaleszenz, Payer dagegen, der mit der Methode von Kraus die native Alkaleszenz bestimmte, fand diese ebenso deutlich herabgesetzt, desgleichen Zangemeister sowie Bar und Daunay[3]). Ebenso widerspruchsvoll sind die Angaben über den Stickstoffgehalt: teils wird er normal, teils vermindert gefunden. Was die Fibrinbildung betrifft, so bestreitet Raineri[4]) in neuerer Zeit die seit Nasse geltende Anschauung, daß das Blut der Schwangeren abnorm leicht gerinne.

c) Leukozytenverhältnisse.

Eine sehr eingehende Beachtung hat endlich die Frage der Leukozytenverhältnisse während der Schwangerschaft erfahren. Wenn wir von den schon oben erwähnten älteren Arbeiten absehen, so ist die erste bedeutungsvolle neuere Mitteilung von Rieder ausgegangen. Er fand bei 21 von 31 untersuchten Schwangeren eine deutlich ausgesprochene Leukozytose, schwankend zwischen 10.200 und 16.500, mit einem Durchschnittswerte von 13.000. Die Leukozytose fehlte nur etwa bei der Hälfte der Mehrgebärenden, während sie bei allen Erstgebärenden mit Ausnahme einer einzigen, welche sich erst im 2.—3. Schwangerschaftsmonate befand, stets ausgesprochen war. Bemerkt wird, daß bei den Schwangeren die Verdauungsleukozytose konstant ausbleibt. Die prozentischen Verhältnisse der einzelnen Leukozytenarten bestimmte Rieder nur in zwei Fällen; das einemal fand er 20.8%, das anderemal 33⅓% einkernige Elemente. — Die

[1]) Monatschr. f. Geburtsh. u. Gynaekologie, Bd. 13, 1901.
[2]) Hegars Beitr. z. Geburtsh. u. Gynaekologie, Bd. 9.
[3]) S. Heymann's Ref., Fol. haem. III. 1. 1906.
[4]) Ebendort.

seitherigen Untersuchungen haben im großen und ganzen R i e d e r s Angaben bestätigt und erweitert. Für die erste Zeit der Schwangerschaft wird auch bei Erstgebärenden eine absolute Leukozytose nicht gefunden. Viel weniger gleichartig gestalten sich die Befunde jedoch in den letzten Monaten und insbesondere in den letzten Wochen und Tagen der Schwangerschaft. Zunächst wird fast allgemein, gleichwie schon von R i e d e r, der wesentliche Unterschied in dem Verhalten von Erstgebärenden und Mehrgebärenden hervorgehoben. Bei diesen letzteren fehlt sehr häufig auch bis zu den letzten Tagen der Schwangerschaft jede Leukozytenvermehrung über das mittlere Maß der Normalzahlen hinaus. Bei Erstgebärenden hingegen steht zum mindesten in den letzten Wochen und Tagen der Schwangerschaft die Leukozytenzahl fast ausnahmslos auffällig hoch, regelmäßig zwischen 8000 und 10.000. Manche Untersucher lassen diese Werte als Leukozytose gelten, andere sagen nur, daß die Zahlen an der oberen Grenze des physiologischen Ausmaßes stehen. Die Zahl von 10.000 wird nur verhältnismäßig selten, nur in den letzten Tagen vor der Entbindung, und auch da meist nur wenig überschritten, so daß Werte von mehr als 12.000 zu den Seltenheiten gehören. — Scheinbar abweichende Schlüsse haben nur Z a n g e m e i s t e r und W a g n e r*) aus ihren Untersuchungsergebnissen gezogen. Diese Autoren fanden nämlich auch bei gesunden Frauen häufig ungewöhnlich hohe Leukozytenwerte, bei drei Vierteilen der Fälle über 10.000, im Höchstwerte sogar 21.000; allerdings zählen sie auch vor dem Mittag- und Abendessen. Bei den Schwangeren fanden sie, gleichgültig ob Erst- oder Mehrgeschwängerte, regelmäßig zwischen 7500 und 15.000 Leukozyten, also gleich hohe Zahlen wie bei gesunden Frauen, und sie leugnen deshalb das Bestehen einer Schwangerschaftsleukozytose überhaupt. Offenkundig ist eine unzweckmäßige Zeitwahl für die Zählungen schuld an ihren hohen Normalwerten, und jedenfalls ist weiterhin soviel sicher, daß Z a n g e m e i s t e r und W a g n e r bei Schwangeren im wesentlichen ganz die gleichen Verhältnisse fanden wie andere Untersucher; sie beurteilen im Lichte ihrer Normalwerte ihre Befunde nur anders. Bemerkenswert ist es vielleicht gerade mit Rücksicht auf das eben Gesagte, daß A s c o l i und E s d r a**)

*) Deutsche med. Wochenschr., 1902, Nr. 31.
**) Ref. Fol. haemat. I. 9, 1904.

sowohl als Naumicini gleich Rieder das Fehlen einer Verdauungsleukozytose bei Schwangeren hervorheben. Birnbaum*) dagegen fand bei eiweißreicher Nahrung stets eine starke Verdauungsleukozytose und meint, die entgegengesetzten Versuchsergebnisse rühren nur von dem zu geringen Eiweißgehalte der verabreichten Nahrung her.

Ganz übereinstimmend gestalten sich wiederum die Angaben der verschiedendsten Untersucher über das Verhalten der Leukozytenzahlen während des Geburtsaktes. Kurz vor und namentlich während der Entbindung erfolgt unter allen Umständen bei Erst-wie bei Mehrgebärenden ein sehr rascher und sehr beträchtlicher Anstieg der Leukozytenzahl, die jetzt geradezu immer die obere Grenze der Norm übersteigt; Werte zwischen 15.000 und 20.000 sind jetzt nichts Seltenes mehr. Der Grad dieser Geburtsleukozytose soll nach mehreren Autoren (Hahl**), Birnbaum, Zangemeister) mit der Stärke und der Dauer der Wehen in einem direkten Verhältnisse und Zusammenhange stehen. Mit der Austreibung des Kindes oder unmittelbar nach derselben hat die Leukozytose ihren Höhepunkt erreicht und fällt dann innerhalb der ersten drei Tage des Wochenbettes wieder annähernd zur Normalzahl ab. Eine geringe, inkonstante und rasch vorübergehende Steigerung der Leukozytenzahl scheint wieder durch den Eintritt stärkerer Milchabsonderung bedingt zu werden.

An den jetzt schon zusammenfassend mitgeteilten Beobachtungen haben Forscher aller Nationen mitgewirkt, und ich habe absichtlich, um kürzer sein zu können und gleich das Wesentliche herauszugreifen, darauf verzichtet, durchwegs die Anschauungen der einzelnen Untersucher mitzuteilen und alle Namen der beteiligten Forscher anzuführen.

Weniger zahlreich als die Angaben über die Gesamtleukozytenzahl während Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett sind jene über das Verhalten der einzelnen Leukozytenarten. Mehrere der Autoren, unter ihnen Arneth***), geben nur im allgemeinen an, daß hauptsächlich die polymorphkernigen Neutrophilen vermehrt sind, insbesondere während der Geburt, während welcher sie ausschließlich die rasche Steigerung der Gesamtzahl bedingen, während die einker-

*) Arch. f. Gynaekol. Bd. 74, 1905.
**) Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 67, 1902.
***) Arch. f. Gynaekol. Bd. 74. 1. 1905. Dort reichlich Literaturzitate.

nigen Elemente sich passiv verhalten. Einige Autoren geben auch Prozentzahlen in diesem Sinne an, welche für die Neutrophilen zumeist zwischen 70 und 80% schwanken. So fand Payer im Durchschnitte 23% einkernige und 77% polymorphkernige Leukozyten, unter diesen ½—2% Eosinophile. Carstanjen fand im letzten Schwangerschaftsmonate eine geringe prozentische Vermehrung der Neutrophilen; einen Tag nach der Entbindung war ihr Wert bedeutend höher, eine Woche nachher aber wieder so hoch wie in der letzten Zeit der Schwangerschaft, also nur ganz wenig erhöht. Dementsprechend findet er die Zahl der Lymphozyten, namentlich während der Geburt, prozentisch deutlich herabgesetzt. Die großen einkernigen Leukozyten fand er relativ zahlreich, die Eosinophilen während der Geburt etwas vermindert, im Wochenbette eher leicht vermehrt. Eine starke Abnahme der Eosinophilen während der Geburt fand auch Cova. Myelozyten und unreife einfach-buchtkernige Neutrophile hat Arneth während der Schwangerschaft und Geburt sehr vereinzelt beobachtet. Einzelne Autoren, so Hahl und Birnbaum, bezeichnen die gegenseitigen Verhältnisse der Leukozytenarten während der Schwangerschaft als normale.

3. Zusammenfassung und Schlußfolgerungen.

Das wäre wohl so ziemlich alles Wesentliche, was über die morphologischen Blutbefunde während Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett hervorzuheben ist. Wenn ich von den physikalischen und chemischen Befunden, die zum Teile durchaus unvereinbar sind und bei ihrer geringen praktischen Wichtigkeit nicht weiter erörtert werden sollen, absehe, so finden sich die größten Unklarheiten noch immer bezüglich der Werte von Erythrozyten und Haemoglobin, und die Streitfrage, ob die Schwangerschaft eine Anaemie erzeuge, ist nicht einheitlich beantwortet worden. Und ich meine auch, daß sie nicht absolut einheitlich zu beantworten ist. Wenn wir auch mit Rosthorn*) ohneweiters zugestehen müssen, daß offenbar manche Unterschiede in den Befunden auf Mängel der Untersuchungstechnik, auf ungenügende Rücksichtnahme auf das Alter, den Ernährungs- und Gesundheitszustand der untersuchten Schwangeren zurückzuführen sein mögen, so müssen wir doch ebenfalls mit ihm anerkennen, daß zweifellos tatsächliche Schwankungen vorliegen, Abweichungen

*) In Winckels Handbuch der Geburtshilfe, Bd. I, 1903.

von der Norm nach unten, aber auch nach oben. Und wir werden aus voller Überzeugung auch der Schlußfolgerung Rosthorns beistimmen können, daß offenbar die Reaktion der einzelnen Individuen auf die Schwängerung in Bezug auf das Blutbild eine ebenso verschiedene ist, wie ja die größten Verschiedenheiten der Reaktion auch in allen möglichen anderen Organsystemen beobachtet werden.

Es gibt also keine gesetzmäßige Anaemie oder Chloranaemie der Schwangeren, man wird vielmehr jede irgendwie nennenswerte wirkliche Anaemie als etwas Krankhaftes bezeichnen müssen. Aber zuzugeben ist, daß individuell verschiedenartige und verschiedengradige Schwankungen in den Zahlenverhältnissen der Erythrozyten und des Haemoglobins, Schwankungen im spezifischen Gewichte und im Wassergehalte des Blutserums vorkommen, welche unter physiologischen Verhältnissen niemals wesentlich die Grenzen der Norm überschreiten und offenkundig nur individuell verschiedene Anpassungserscheinungen an die außergewöhnlichen Verhältnisse darstellen.

Was die Leukozyten betrifft, so sind die Befunde gleichfalls verschieden und vor allem abhängig davon, ob es sich um die erste oder eine wiederholte Schwangerschaft handelt, und qualitativ verschieden je nach der augenblicklichen Dauer der Schwangerschaft; ein Hochstand der Werte oder eine ganz mäßige Überschreitung der oberen Grenze der «Norm» findet meist nur in den allerletzten Phasen der Schwangerschaft statt, und auch hier hauptsächlich nur bei Erstgeschwängerten. In diesem Falle sind dann vorwiegend die Neutrophilen vermehrt, die übrigen Zellformen inaktiv. Eine konstante neutrophile Leukozytose verschiedenen Grades begleitet den Geburtsakt; sie ist von kurzer Dauer und verschwindet sehr rasch nach dessen Abschluß.

Diese allgemeinen Sätze kann man fast aus allen vorliegenden Untersuchungen ableiten. Aber trotz dieser Übereinstimmung ist die Erklärung des Leukozytenbefundes seitens verschiedener Autoren eine durchaus verschiedene, was allerdings zu einem großen Teile daher rührt, daß solche Erklärungen in Zeiten gegeben wurden, wo die Anschauungen über die Bedeutung und die Herkunft der Leukozyten ganz andere waren als heute. So ist es nur selbstverständlich, daß Virchow auf Grund seiner Anschauungen von der

Herkunft der Leukozyten des Blutes die Schwangerschaftsleukozytose auf eine Lymphdrüsenreizung und -Hyperlasie zurückführte; heute kann man darüber nicht weiter diskutieren. Schon weniger begreiflich ist es, wenn man später von einer Zellauspressung aus den «adenoiden» Apparaten der Uterusschleimhaut durch die Wehentätigkeit sprach und dadurch die Geburtsleukozytose erklären wollte. Dagegen entsprach jene Meinung, welche die Geburtsleukozytose auf die Wehentätigkeit als solche, also auf eine außergewöhnlich starke Muskeltätigkeit zurückführt, schon modernen Anschauungen, und das gleiche gilt für die Hypothese, welche die Umstimmung des Stoffwechsels im schwangeren Organismus und autotoxische Schädigungen, die sich ja zweifellos auch sonst während der Schwangerschaft nicht selten geltend machen und sich in Funktionsstörungen und anatomischen Läsionen (Degenerationen) verschiedener Organsysteme äußern, auch für die Veränderungen des Leukozytenbildes verantwortlich macht.

Wahrscheinlich, geradezu sicher wirkt nicht einer dieser Faktoren allein bestimmend auf das Leukozytenbild ein, sondern sie alle in individuell verschiedenem Ausmaße. So faßt Arneth die Sache auf und er entwickelt dabei im wesentlichen jene Grundsätze, welche ich oben bei der Besprechung der Tagesschwankungen der Leukozytenzahl vertreten habe. Ich meine tatsächlich, daß wir die Abweichungen des Leukozytenbildes während der Schwangerschaft durchaus nicht anders zu erklären haben, als die gewöhnlichen Tagesschwankungen. Während der Schwangerschaft gärt es an allen Ecken und Enden im mütterlichen Organismus. Mit dem Wachstum des Uterus und der Frucht ist ein lebhafter Stoffumsatz verbunden, die Brustdrüsen entwickeln sich zur funktionellen Tüchtigkeit, in der Pigmentierung, im Haarwuchs treten Veränderungen auf, der Ernährungszustand wird oftmals ein ganz auffällig anderer als im nichtschwangeren Zustande. Vielleicht spielen auch Giftstoffe synzitialer Herkunft selbst unter normalen Verhältnissen eine gewisse Rolle; jedenfalls werden in manchen Fällen degenerative Organveränderungen beobachtet, welche nicht allein auf den mechanischen Druck seitens des schwangeren Uterus, sondern auf eine Giftwirkung zurückgeführt werden müssen, möge diese nun wo immer herstammen. Das alles sind doch Vorgänge, die ebensogut, und zwar vielfach in einem stärkeren

Maße Ansprüche an den Granulozytenapparat stellen werden wie schon die Vorkommnisse des alltäglichen Lebens; und dem gesteigerten Anspruche wird eben ein gesteigertes Aufgebot folgen.

Es ist nur natürlich, daß alle diese Vorgänge auf einen Organismus, der sie zum erstenmale mitmacht, stärker einwirken werden als auf einen, der von früher her schon über eine gewisse Angewöhnung verfügt, daß sie in den letzten Schwangerschaftsmonaten stärker einwirken werden als in den ersten, und daß jeder Organismus seiner Eigenart entsprechend, also nicht jeder in gleicher Weise reagieren wird. So erklären sich alle Vorkommnisse im Leukozytenbilde der Schwangeren ohne jeden Zwang, so klären sich die vielfachen Unterschiede der Befunde auf, so lassen sich die entgegengesetzten Beobachtungen, welche einmal vom Fehlen, einmal vom Vorhandensein der Verdauungsleukozytose sprechen, dennoch miteinander vereinbaren — vorausgesetzt, daß sie einwandsfrei gewonnen wurden.

Für das Zustandekommen der Geburtsleukozytose möchte auch ich in erster Linie der ganz enormen Arbeitsleistung des ganzen Muskelsystemes (nicht nur der Uterusmuskulatur) eine maßgebende Rolle zuerkennen. Und daß endlich auch in der ersten Zeit des Wochenbettes keine stabilen und vollkommen der sonstigen Norm entsprechenden Leukozytenverhältnisse bestehen, sondern sich nur eine allmähliche Rückkehr zu diesen erkennen läßt, auch das erklärt sich zwanglos aus den Involutionsvorgängen des Uterus, aus der bei der Geburt erfolgten Blutung, der größeren Empfindlichkeit des doch stark hergenommenen Organismus gegenüber allen äußeren Einflüssen, insbesondere der bald einsetzenden stärkeren Inanspruchnahme bei Beginn der Laktation, wenn wir schon ganz absehen von den vielen Möglichkeiten, welche für das Zustandekommen ganz leichter pathologischer Prozesse im Genitale, die der klinischen Wahrnehmung entgehen können, tatsächlich bestehen.

Und so können wir trotz aller Unstimmigkeiten der Befunde auch dieses letzte große Kapitel aus dem Gebiete der Schwankungen des Blutbildes unter physiologischen Verhältnissen mit einer gewissen Befriedigung abschließen, da wir wenigstens das Recht haben, zu glauben, daß wir die ablaufen-

den Vorgänge ihrem Wesen nach begreifen, und daß ihre Art doch wenigstens im Prinzipe festgelegt ist.

Es scheint mir nicht überflüssig gewesen zu sein, daß ich allen in den letzten zwei Vorlesungen besprochenen physiologischen Vorkommnissen einen so breiten Raum in meinen Auseinandersetzungen gewährte. Denn ich meine, daß nur auf der Basis einer genauen Kenntnis und Berücksichtigung aller Vorgänge und Veränderungen, welche sich im Blute des gesunden Organismus unter den verschiedenen Einflüssen des Lebens abspielen, eine richtige Beurteilung der Blutbefunde unter krankhaften Verhältnissen möglich ist. Oftmals ist ja vom Physiologischen zum Pathologischen nur ein sehr kleiner, unmerklicher Schritt und Befunde, die unter gewissen Verhältnissen bereits eine pathologische Bedeutung haben, können unter geänderten Bedingungen noch als physiologisch betrachtet werden. Das soll der Diagnostiker namentlich niemals vergessen, wenn er an die Beurteilung eines erhaltenen Blutbefundes geht. Es gibt kein engbegrenztes Schema für ein Normalblut; die physiologischen Schwankungen sind in den meisten Belangen sogar beträchtlich und von den verschiedenartigsten inneren und äußeren Verhältnissen abhängig, wie wir gesehen haben — und trotzdem wird sich der, welcher die Umstände, unter denen der Befund aufgenommen wurde, genau erwägt, wohl nur selten in einem berechtigten Zweifel darüber befinden, ob die Befunde eine physiologische oder eine pathologische Bedeutung haben. Aber kennen muß er diese Umstände und kennen muß er ihre Tragweite für alle Einzelheiten des Blutbildes und beachten und richtig abschätzen muß er beides. Das sind für einen jeden Arbeiter auf dem Gebiete der klinischen Haematologie ebenso unerläßliche Vorbedingungen, wie die tadellose Exaktheit seiner Technik.



